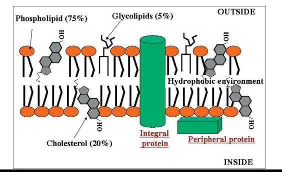
 MTB - C4 FIGURES

Les constituants membranaires

- **Les lipides / Les protéines / Les glucides**
- **Les lipides amphiphiles et organisés en bicouche lipidique.**
    - ***La partie hydrophile (polaire) de la molécule est la tête,***
    - ***La partie hydrophobe (apolaire) est la queue.***
- différentes **classes de lipides membranaires** :
    1. **Phospholipides** (glycérophospholipides et sphingomyélines),
    2. **Cholestérol** : l'ensemble de la structure est apolaire à l'exception du OH alcoolique qui est polaire. Il participe à la fluidité membranaire
    3. **Glycolipides** : les cérébroglucosides, cérébrogalactosides et gangliosides sont localisés sur la face externe de la membrane plasmique

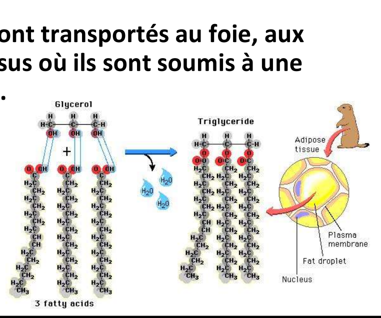


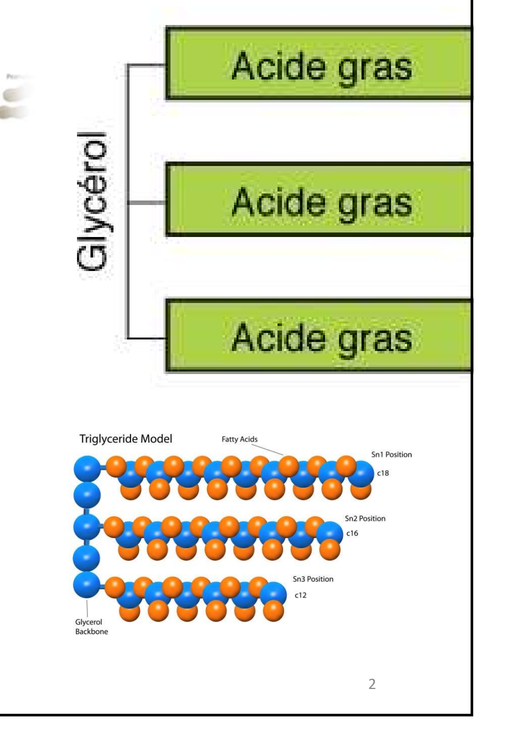
On distingue
- ***les lipides vrais*** **:**
  acides gras et dérivés (triglycérides…)
- ***les lipides isoprenoïdes***
  Les isoprènes entrent dans la constitution du caoutchouc, les organismes vivant ne l'utilisent habituellement pas.

1

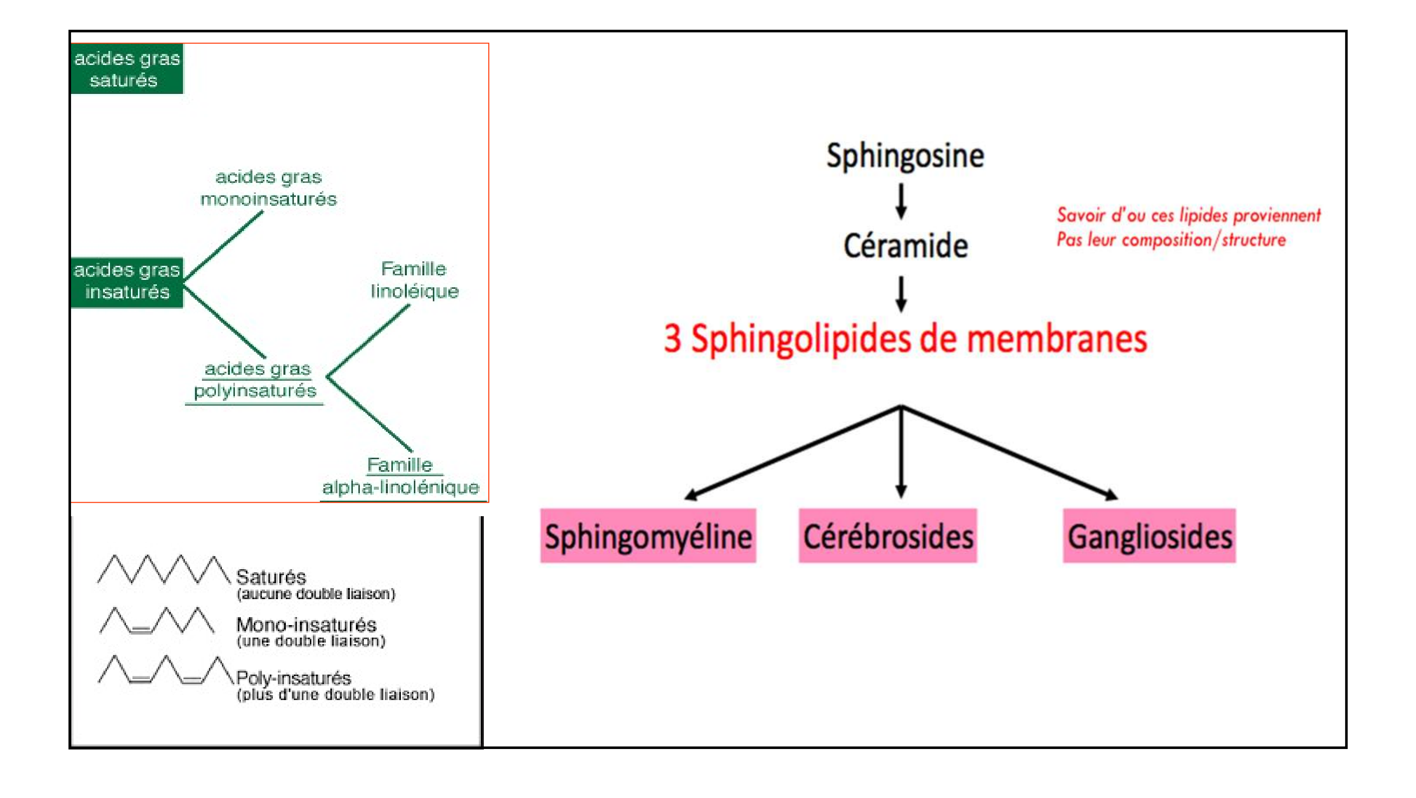
Les triglycérides

- **les triglycérides sont une variété de lipides.**
- **Ils font partie des graisses de l'organisme, rapidement métabolisables pour fournir de l'énergie.**
- **Les triglycérides constituent la majeure partie des lipides alimentaires.**
- **Les triglycérides ingérés sont émulsifiés par l'action détergente puissante des acides biliaires,**
- **puis digérés dans l'intestin par la lipase pancréatique, en acides gras libres, 1,2 – diacylglycérols et 2-acyl glycérols.**
- **Les acides gras libres sont transportés au foie, aux muscles et d'autres tissus où ils sont soumis à une dégradation oxydative.**





2



Principaux faits sur les voie voies métaboliques lipidiques

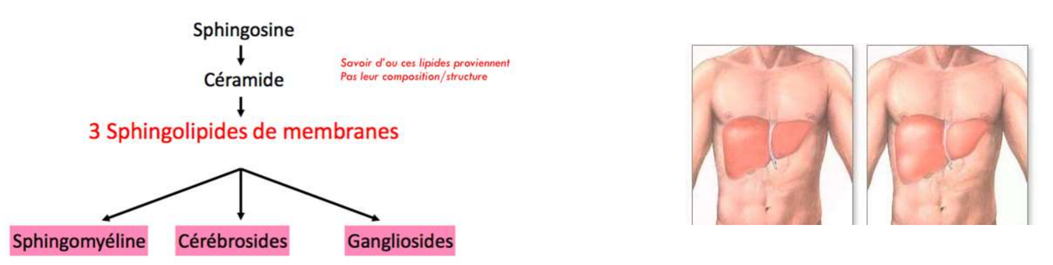
- Le métabolisme des lipides dans le foie est régulé par:
  1. **la régulation allostérique des enzymes et**
  2. **l'expression des gènes, qui sont modulés par des métabolites, des hormones et des facteurs de transcription.**
- Les principales enzymes impliquées dans la régulation du métabolisme des lipides sont la carnitine palmitoyltransférase 1, l'acétyl-coA carboxylase, la synthase des acides gras et la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl coenzyme A réductase.
- La **carnitine palmitoyltransférase 1** transfère l'acide gras dans les mitochondries pour l'oxydation.
- L'acétyl-CoA carboxylase catalyse la synthèse de malonyl-CoA, la pierre angulaire de la synthèse des acides gras.
- La synthase d'acide gras est un complexe multienzymatique qui catalyse la biosynthèse d'acide gras saturé à partir d'acétyl-CoA et de malonyl-CoA.

4

MTB - C4 FIGURES

Des troubles du métabolisme des lipides

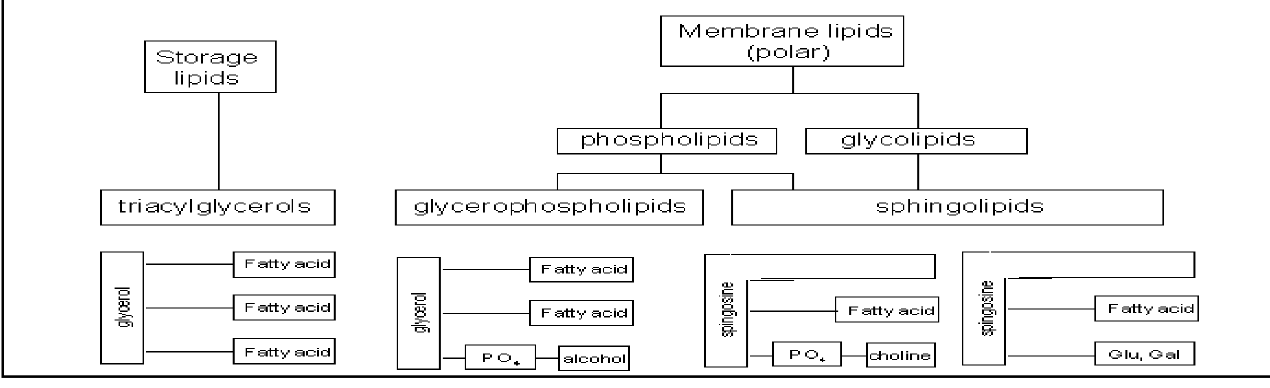
- **Des troubles du métabolisme des lipides peuvent également être causés par une mutation d'une des enzymes impliquées dans cette voie complexe, entraînant l'accumulation d'un intermédiaire spécifique dans les tissus.**
- **Les exemples incluent la maladie de Gaucher, qui entraîne une accumulation de glucocérébrosides, provoquant une hypertrophie du foie et de la rate avec des anomalies du système nerveux et du squelette, et la maladie de Tay-Sachs, qui provoque un retard mental progressif dû à l'accumulation de gangliosides.**
  - glucocérébrosides :un cérébroside constitué d'une unité céramide liée à un résidu glucose. Ces composés se trouvent préférentiellement dans les tissus non neuronaux et s'accumulent de façon anormale en l'absence de glucosylcéramidase active
  - Une hypertrophie du foie, l'hépatomégalie, est une augmentation de la taille du foie
  - Un ganglioside est une molécule composée d'un glycosphingolipide (céramide et oligosaccharide) avec un ou plusieurs acides sialiques (par exemple l'acide N-acétylneuraminique, NANA) liés sur la chaîne glucidique.



5

Catabolisme des lipides

- **Absorption lipidique**
- Dans **l'intestin grêle**, les lipides subissent une digestion chimique par la **bile** et diverses **enzymes**, telles que les **lipases**.
- Les **acides gras à chaînes courtes** finissent par être absorbés dans le sang après avoir **traversé l'intestin**.
- Les acides gras à **longue chaîne** formeront des **micelles** pour leur absorption et seront ensuite assemblés en **chylomicrons**.
  - Les chylomicrons sont un type spécifique de lipoprotéines qui transportent les lipides alimentaires, tels que les triacylglycérols, vers les tissus.



MTB - C4 FIGURES

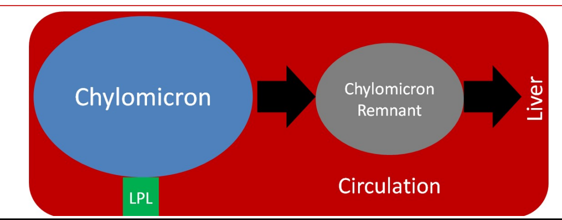
Les chylomicrons permettent aux graisses et au cholestérol de se déplacer dans l'environnement aqueux de vos systèmes lymphatique et circulatoire.
Les chylomicrons quittent les entérocytes par exocytose et pénètrent dans le système lymphatique via les lactés dans les villosités de l'intestin.
Du système lymphatique, les chylomicrons sont transportés vers le système circulatoire. Une fois dans la circulation, ils peuvent soit aller au foie, soit être stockés dans des cellules graisseuses (adipocytes) qui comprennent le tissu adipeux (graisse) présent dans tout le corps.

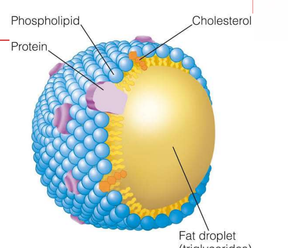
- **Les chylomicrons contiennent des**

1. triglycérides,
2. des molécules de cholestérol et
3. molécules protéiques.

- **Ils fonctionnent pour:**
- **transporter ces molécules insolubles dans l'eau de l'intestin, à travers le système lymphatique et dans la circulation sanguine, qui transporte les lipides vers le tissu adipeux pour le stockage.**

Chylomicron
VLDL IDL LDL HDL



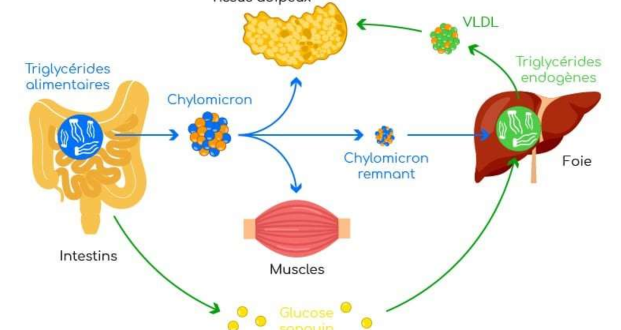


7

Voie exogène du métabolisme des lipides

- Le cholestérol alimentaire et les acides gras sont absorbés.
- Les triglycérides sont formés dans la cellule intestinale à partir d'acides gras libres et le glycérol et le cholestérol sont estérifiés.
- Les triglycérides et le cholestérol se combinent pour former des chylomicrons.
- Les chylomicrons pénètrent dans la circulation et se déplacent vers les sites périphériques.
- Dans les tissus périphériques, les acides gras libres sont libérés des chylomicrons pour être utilisés comme énergie, convertis en triglycérides ou stockés dans les tissus adipeux. Les restes sont utilisés dans la formation de HDL.

Triglycéride
Glycérol Acides gras



8

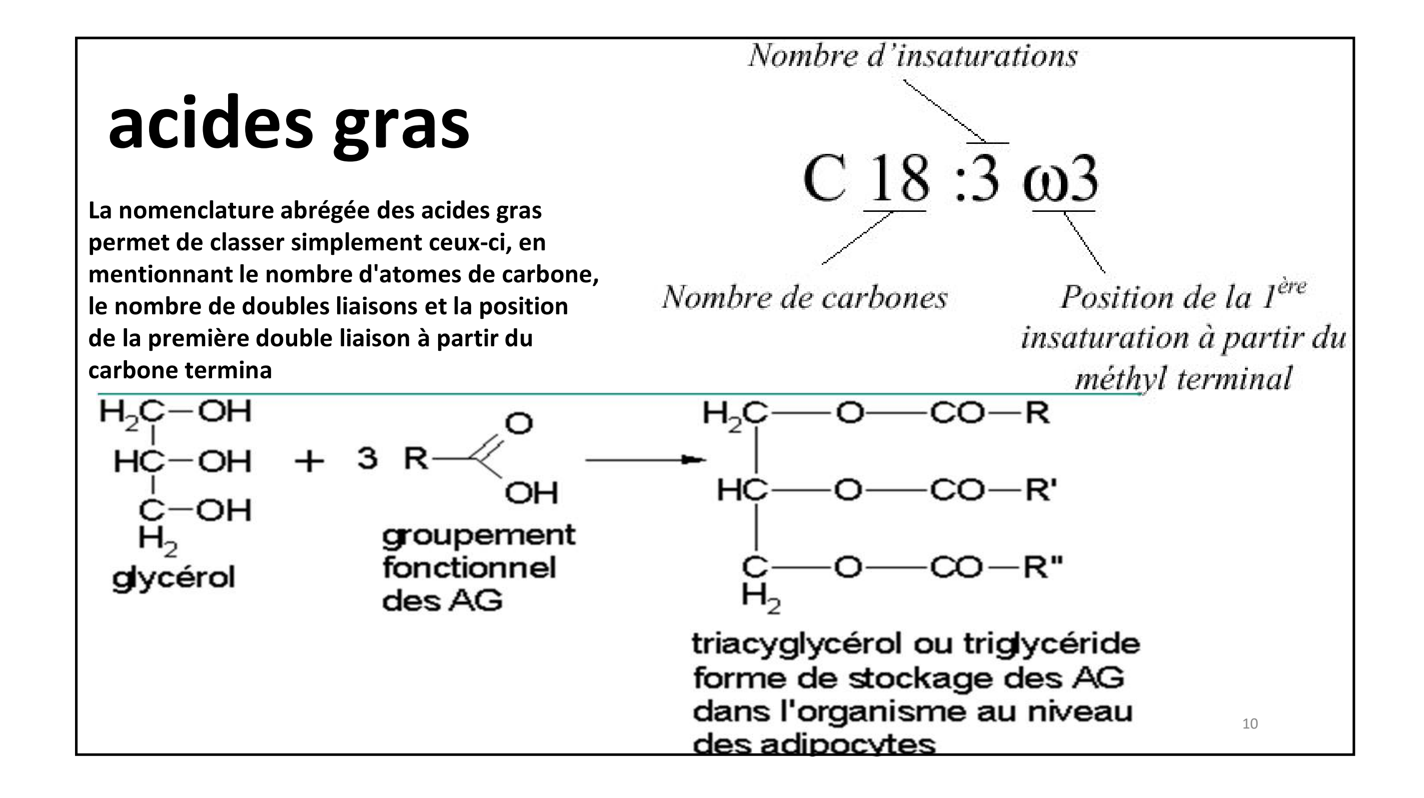
Voie endogène du métabolisme des lipides :

- Les VLDL sont formées dans le foie à partir de triglycérides et d'esters de cholestérol.
- Ceux-ci peuvent être hydrolysés par la lipoprotéine lipase pour former des IDL ou VLDL.
- Les restes de VLDL sont éliminés de la circulation ou incorporés dans les LDL.
- Les particules de LDL contiennent un noyau d'esters de cholestérol et une plus petite quantité de triglycérides.
- **Le LDL est intériorisé par les tissus hépatiques et non hépatiques.**
- Dans le foie, le LDL est converti en acides biliaires et sécrété dans les intestins.
- Dans les tissus non hépatiques, les LDL sont utilisées dans la production d'hormones, la synthèse des membranes cellulaires ou stockées.
- Le LDL est également absorbé par les macrophages et d'autres cellules, ce qui peut entraîner une accumulation excessive et la formation de cellules spumeuses qui jouent un rôle important dans la formation de la plaque.

9

acides gras

La nomenclature abrégée des acides gras permet de classer simplement ceux-ci, en mentionnant le nombre d'atomes de carbone, le nombre de doubles liaisons et la position de la première double liaison à partir du carbone termina



10

MTB - C4 FIGURES

Structure et nomenclature des acides gras

- **Les acides gras se distinguent selon la longueur de leur chaîne d'atomes de carbone (de 4 à 22) et le nombre de doubles liaisons entre les atomes de carbone qu'ils contiennent.**
- **l'acide butyrique (C4 :0), l'acide palmitique (C16 :0) et l'acide arachidique (C20 :0) comportent respectivement une chaîne de 4, 16 et 20 atomes de carbone.**
- **La plupart des acides gras, aussi bien dans l'alimentation que dans l'organisme, comprennent 16 à 18 atomes de carbone.**
- **Ils se distinguent aussi par le nombre et la position des éventuelles doubles liaisons entre les atomes de carbone.**

11

Le métabolisme des lipides

- Le métabolisme des lipides implique la **synthèse** des lipides structuraux et fonctionnels (tels que les phospholipides, les glycolipides, les sphingolipides, le cholestérol, les prostaglandines, etc.) qui sont caractéristiques des tissus individuels et la **dégradation** des lipides pour satisfaire les besoins métaboliques de l'organisme (par exemple, l'énergie production).
- **métabolisme lipidique est dans un état constant d'équilibre dynamique.**
  - Cela signifie que certains lipides sont constamment oxydés pour répondre aux besoins métaboliques de l'organisme, tandis que d'autres sont synthétisés et stockés.

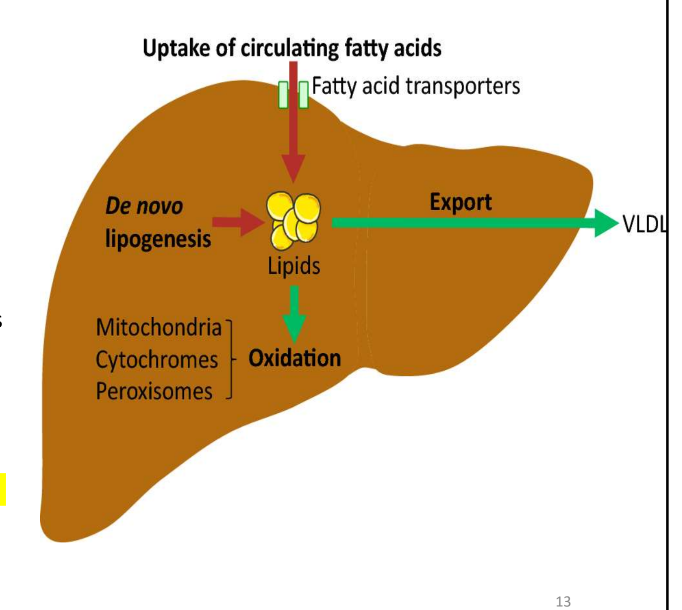
Tissus adipeux
VLDL
Triglycérides alimentaires
Chylomicron
Triglycérides endogènes
Chylomicron remnant
Foie
Intestins
Muscles
Glucose sanguin

12

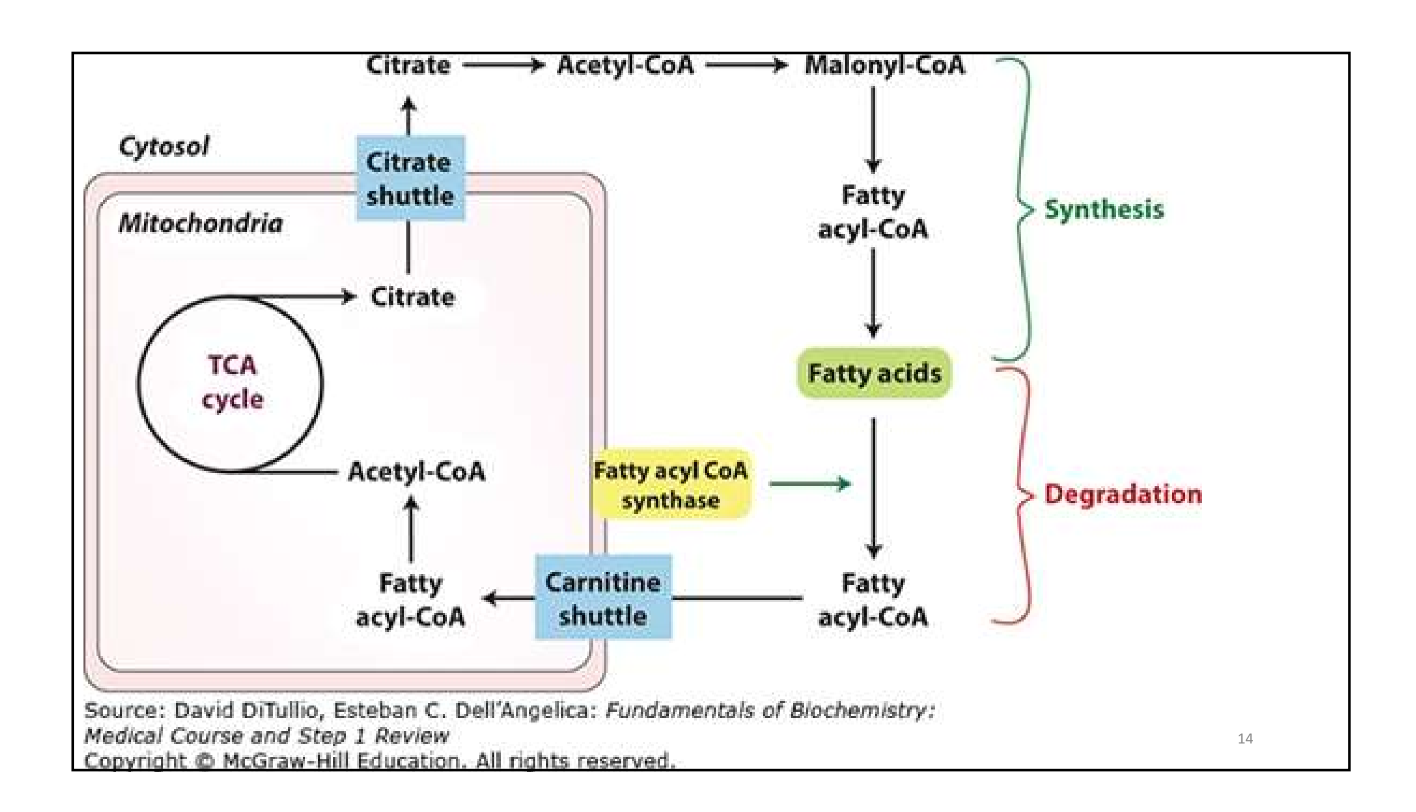
MTB - C4 FIGURES

métabolisme des lipides dans les hépatocytes

- le métabolisme des lipides dans les hépatocytes du foie peut être résumé par trois processus :
  - (1) **l'acquisition de lipides**, y compris l'absorption de lipides et d'acides gras, et la synthèse d'acides gras (lipogénèse de novo) ;
  - (2) **le stockage des lipides**, y compris la synthèse des triglycérides et la formation de gouttelettes lipidiques ; et
  - (3) **la consommation de lipides**, y compris la dégradation des acides gras (lipolyse), la β-oxydation et la sécrétion de lipoprotéines de très basse densité.
- De nombreuses maladies du foie s'accompagnent de troubles du métabolisme des lipides, ces derniers impliquant souvent l'état clinique de ces patients.
- Divers organites tels que le réticulum endoplasmique lisse, les mitochondries, les peroxysomes et les gouttelettes lipidiques sont impliqués dans le métabolisme des lipides.

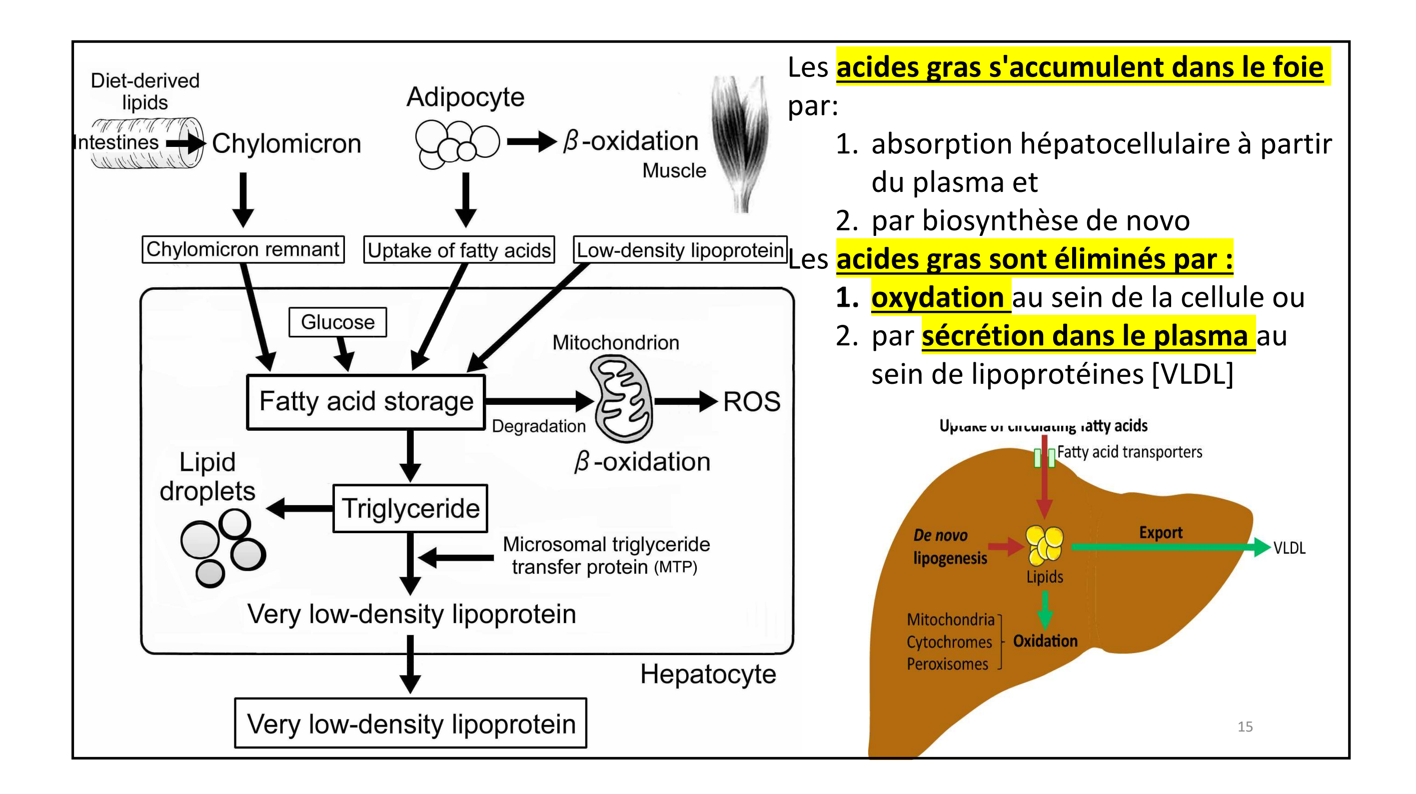


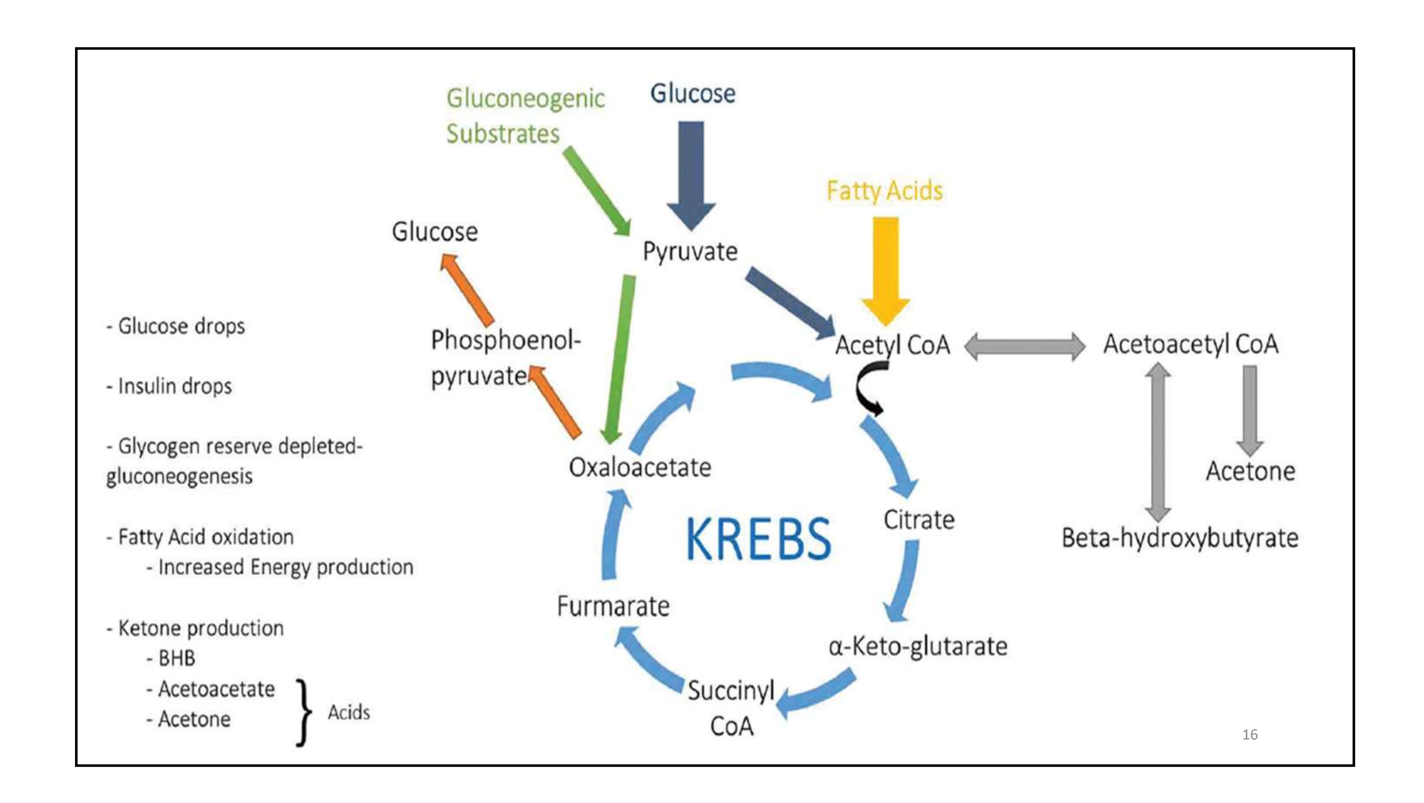
13

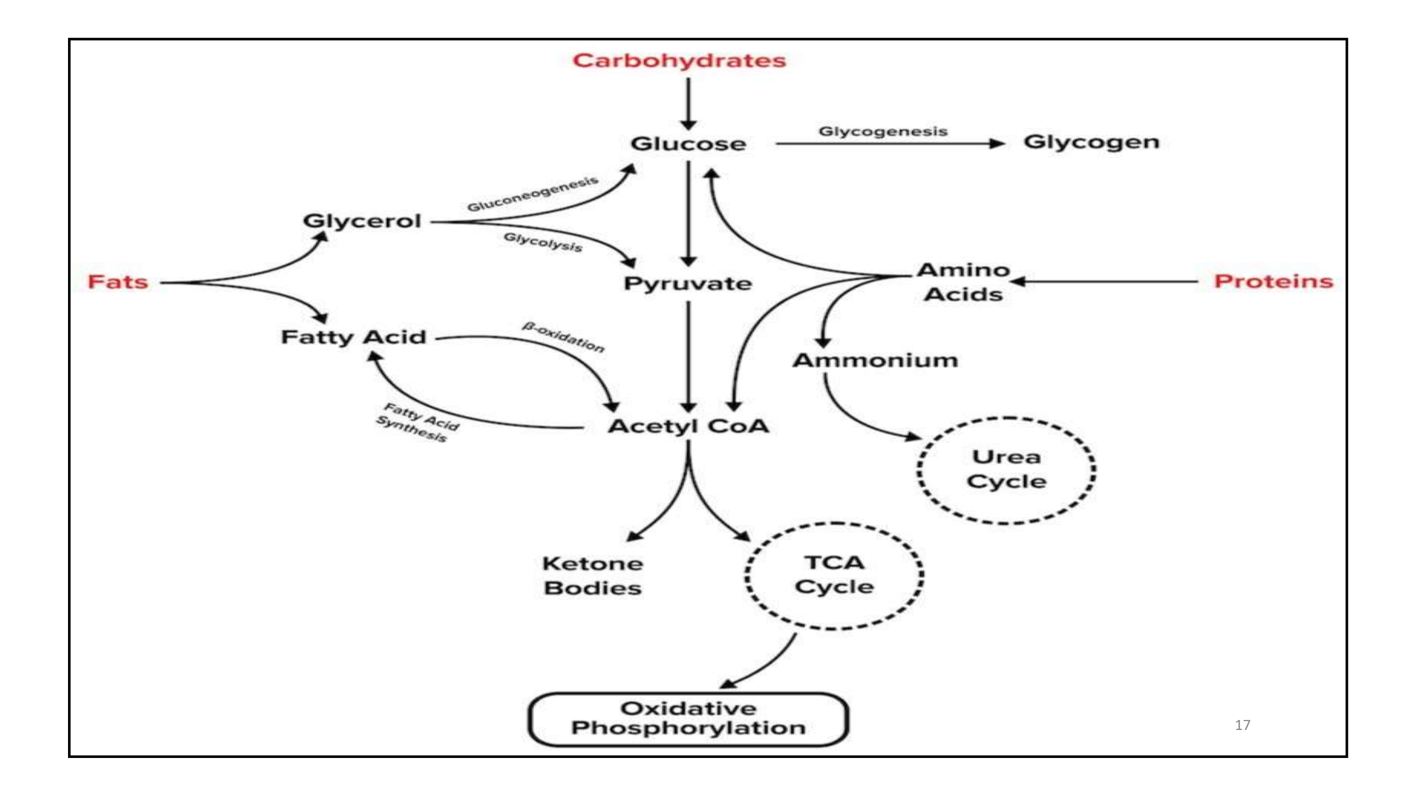


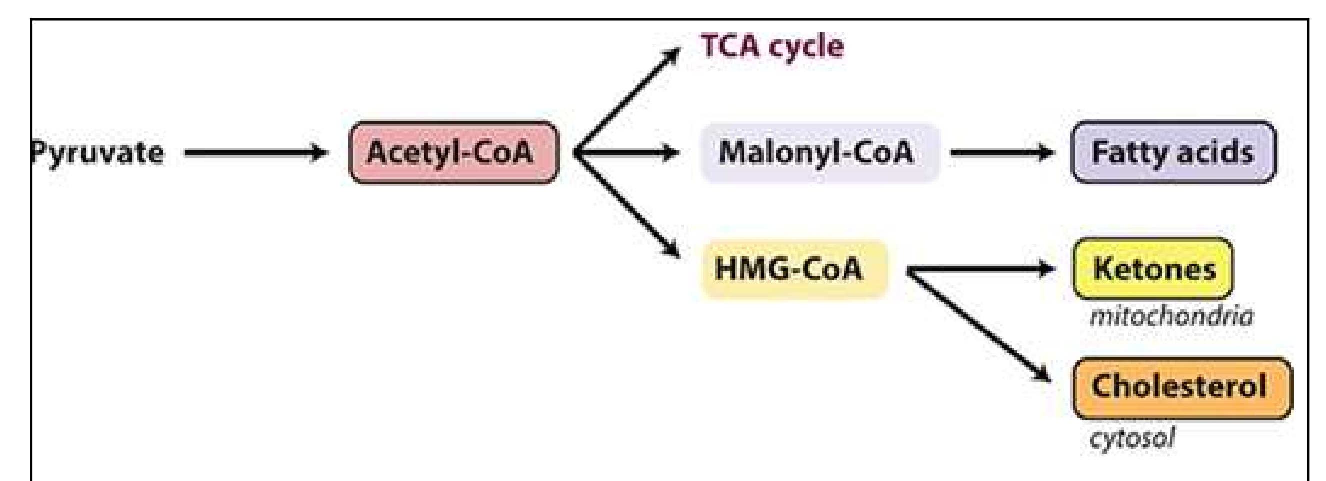
Source: David DiTullio, Esteban C. Dell'Angelica: *Fundamentals of Biochemistry: Medical Course and Step 1 Review*

14


Diet-derived lipids
Intestines
Chylomicron
Adipocyte
β-oxidation
Muscle
Chylomicron remnant
Uptake of fatty acids
Low-density lipoprotein
Glucose
Mitochondrion
Fatty acid storage
Degradation
ROS
β-oxidation
Lipid droplets
Triglyceride
Microsomal triglyceride transfer protein (MTP)
Very low-density lipoprotein
Hepatocyte
Very low-density lipoprotein
Les acides gras s'accumulent dans le foie par:
1. absorption hépatocellulaire à partir du plasma et
2. par biosynthèse de novo
Les acides gras sont éliminés par :
1. oxydation au sein de la cellule ou
2. par sécrétion dans le plasma au sein de lipoprotéines [VLDL]
Fatty acid transporters
De novo lipogenesis
Export
VLDL
Lipids
Mitochondria
Cytochromes
Peroxisomes
Oxidation
15


Gluconeogenic Substrates
Glucose
Fatty Acids
Glucose
Pyruvate
- Glucose drops
- Insulin drops
- Glycogen reserve depleted- gluconeogenesis
- Fatty Acid oxidation
- Increased Energy production
- Ketone production
- BHB
- Acetoacetate
- Acetone
Acids
Phosphoenol-pyruvate
Acetyl CoA
Acetoacetyl CoA
Oxaloacetate
Acetone
KREBS
Citrate
Beta-hydroxybutyrate
Furmarate
α-Keto-glutarate
Succinyl CoA
16

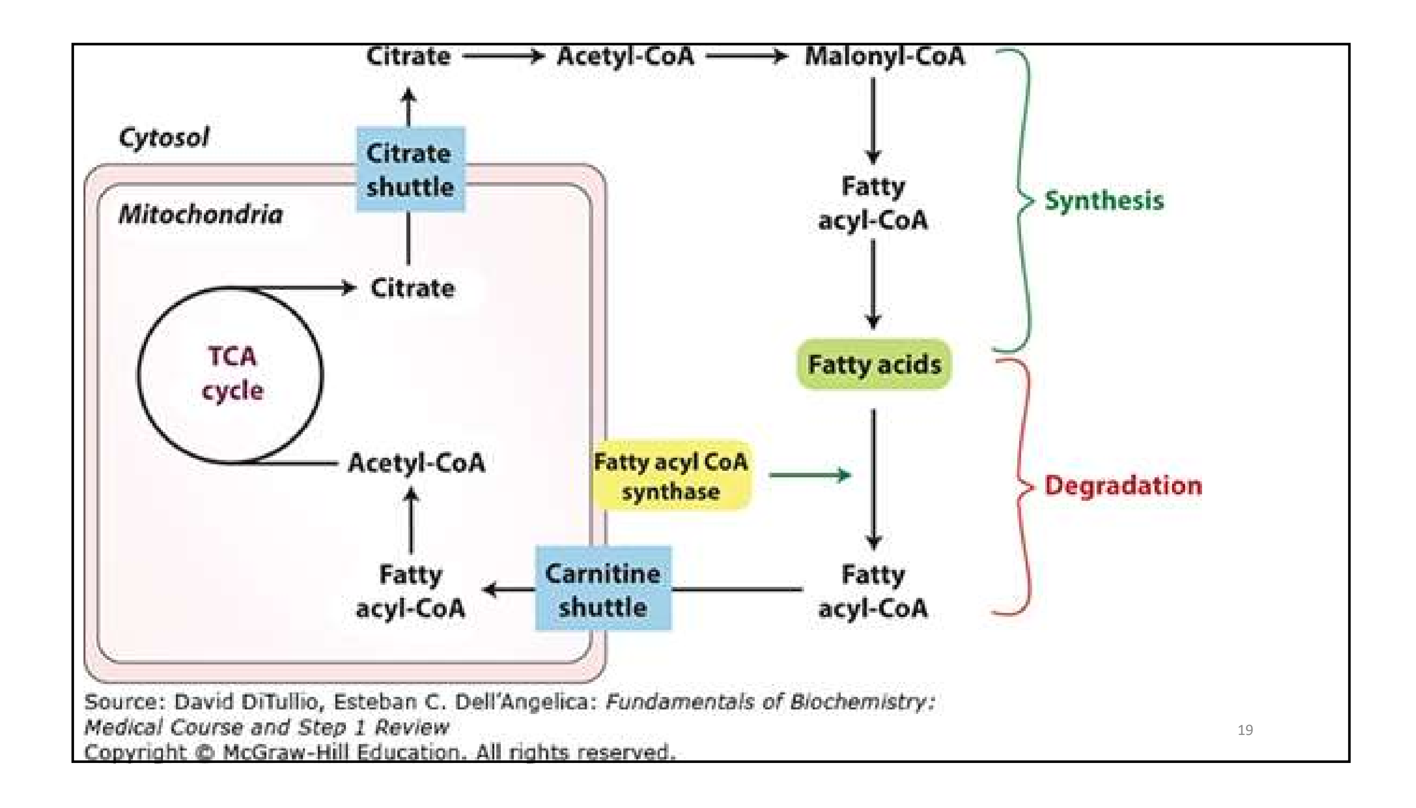


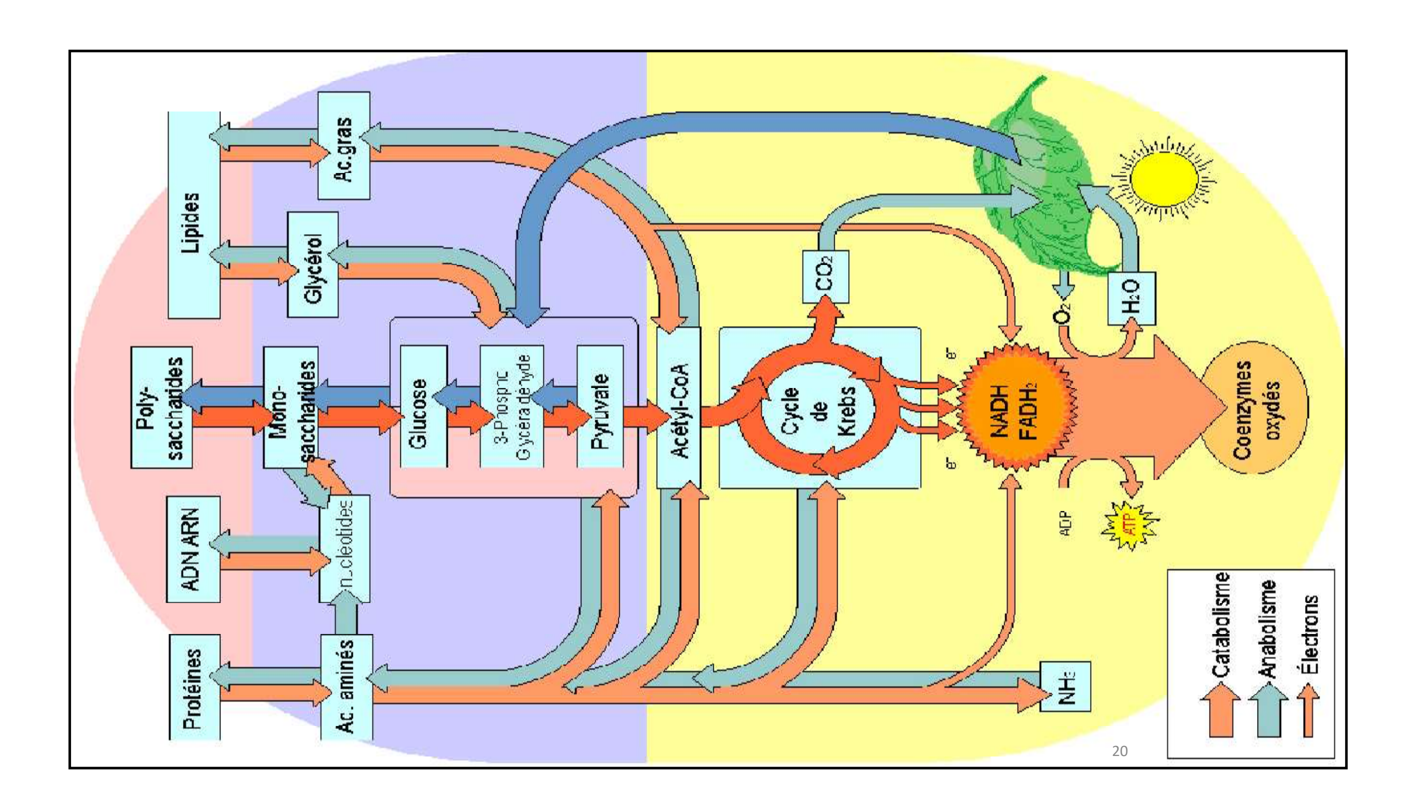


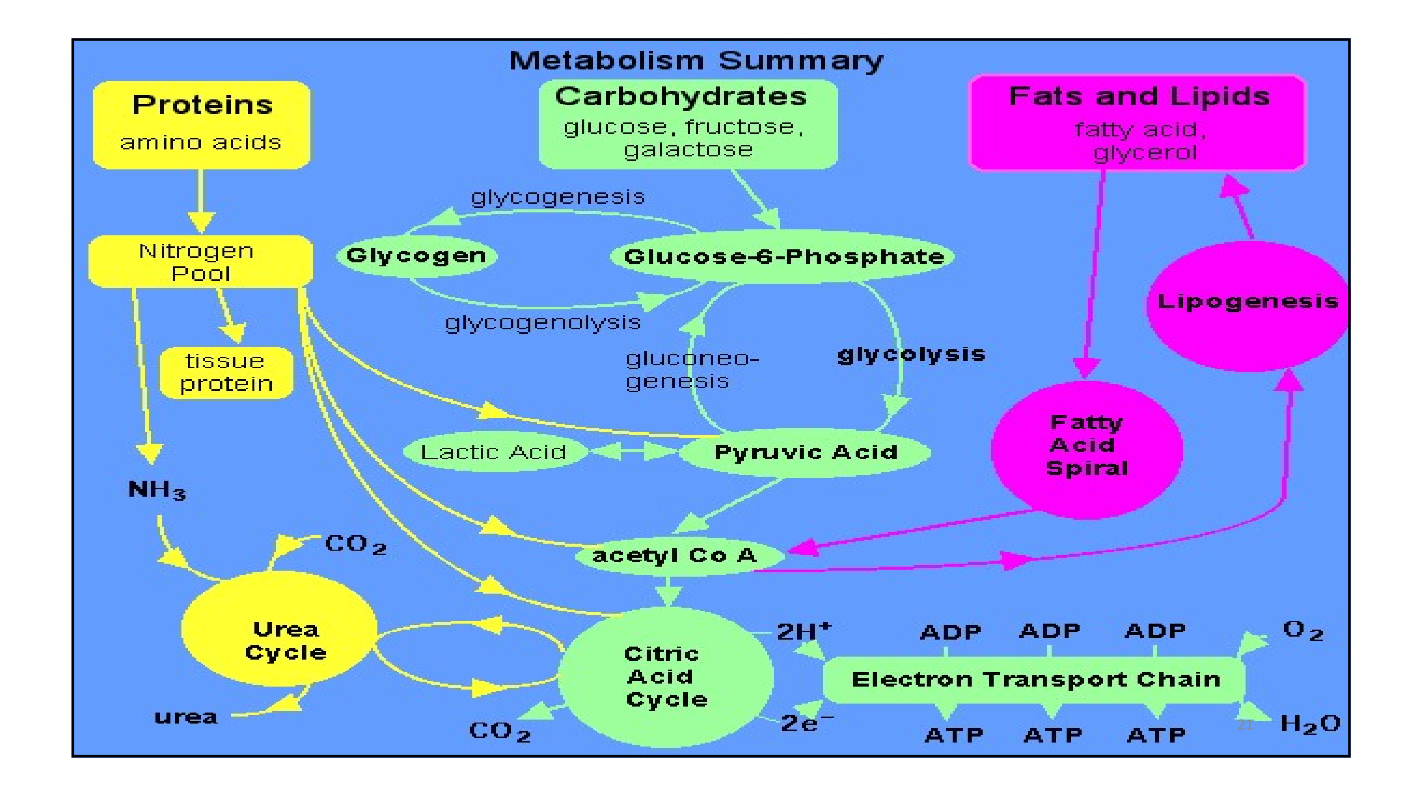
- **Les acides gras et les glucides = substances énergétiques chez les animaux les végétaux.**
  - **Les cellules peuvent en accumuler de très grandes quantités sous forme de triglycérides.**
  - **Chez les animaux au jeûne ou en hibernation et les oiseaux migrateurs, ils constituent la seule source d'énergie.**
- **Les triglycérides représentent des formes de mise en réserve de l'énergie hautement concentrée.**
- **Ces lipides sont essentiellement stockés dans le cytoplasme des cellules adipeuses.**

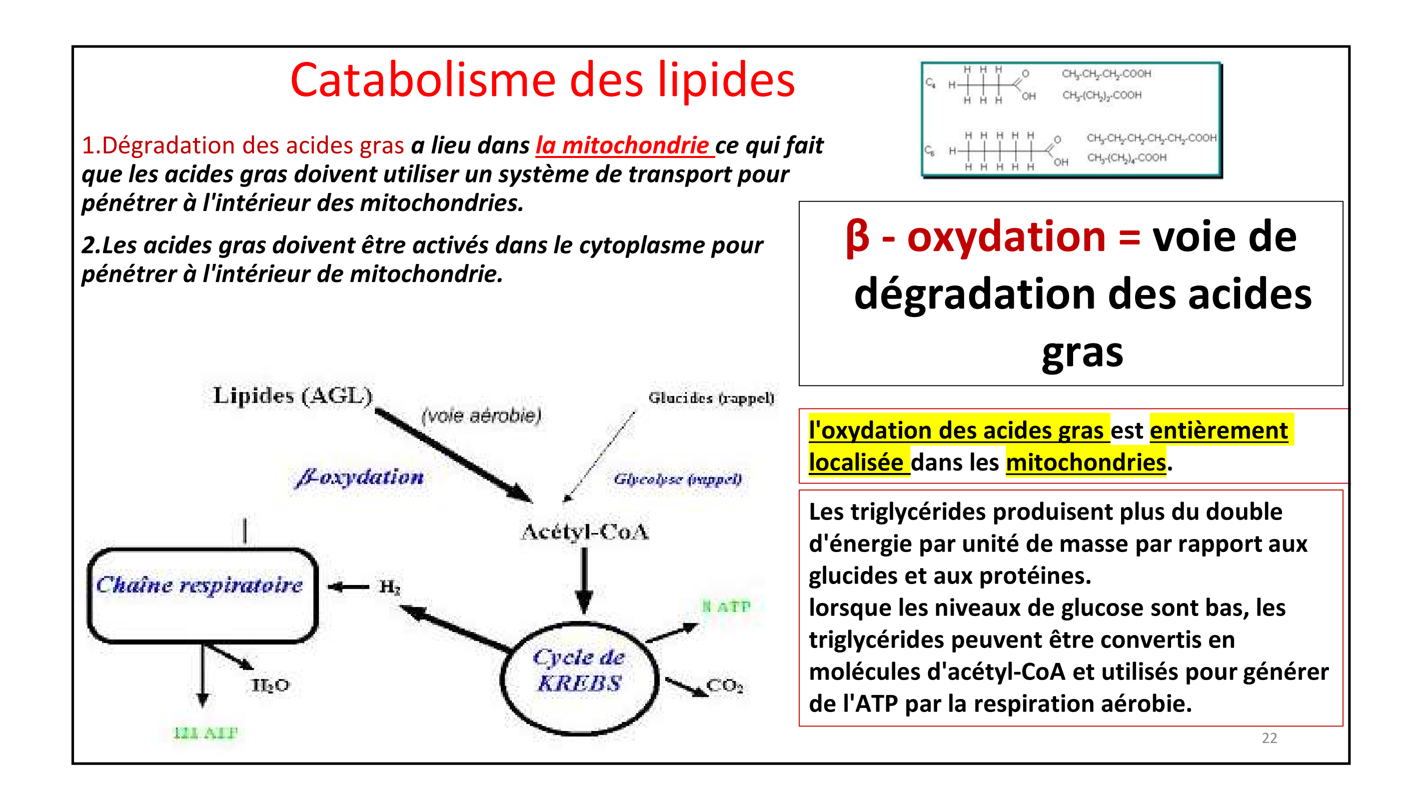
18

MTB - C4 FIGURES






Metabolism Summary
Proteins
amino acids
Carbohydrates
glucose, fructose, galactose
Fats and Lipids
fatty acid, glycerol
glycogenesis
Nitrogen Pool
Glycogen
Glucose-6-Phosphate
Lipogenesis
glycogenolysis
tissue protein
gluconeo-genesis
glycolysis
Fatty Acid Spiral
Lactic Acid
Pyruvic Acid
NH_3
CO_2
acetyl Co A
Urea Cycle
Citric Acid Cycle
$2H^+$
ADP
ADP
ADP
O_2
Electron Transport Chain
urea
CO_2
$2e^-$
ATP
ATP
ATP
H_2O


Catabolisme des lipides
1.Dégradation des acides gras a lieu dans la mitochondrie ce qui fait que les acides gras doivent utiliser un système de transport pour pénétrer à l'intérieur des mitochondries.
2.Les acides gras doivent être activés dans le cytoplasme pour pénétrer à l'intérieur de mitochondrie.
C_4
$CH_3-CH_2-CH_2-COOH$
$CH_3-(CH_2)_2-COOH$
C_6
$CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-COOH$
$CH_3-(CH_2)_4-COOH$
β - oxydation = voie de dégradation des acides gras
l'oxydation des acides gras est entièrement localisée dans les mitochondries.
Les triglycérides produisent plus du double d'énergie par unité de masse par rapport aux glucides et aux protéines.
lorsque les niveaux de glucose sont bas, les triglycérides peuvent être convertis en molécules d'acétyl-CoA et utilisés pour générer de l'ATP par la respiration aérobie.
Lipides (AGL)
(voie aérobie)
Glucides (rappel)
β-oxydation
Glycolyse (rappel)
Acétyl-CoA
Chaîne respiratoire
H_2
Cycle de KREBS
H_2O
CO_2
22

MTB - C4 FIGURES

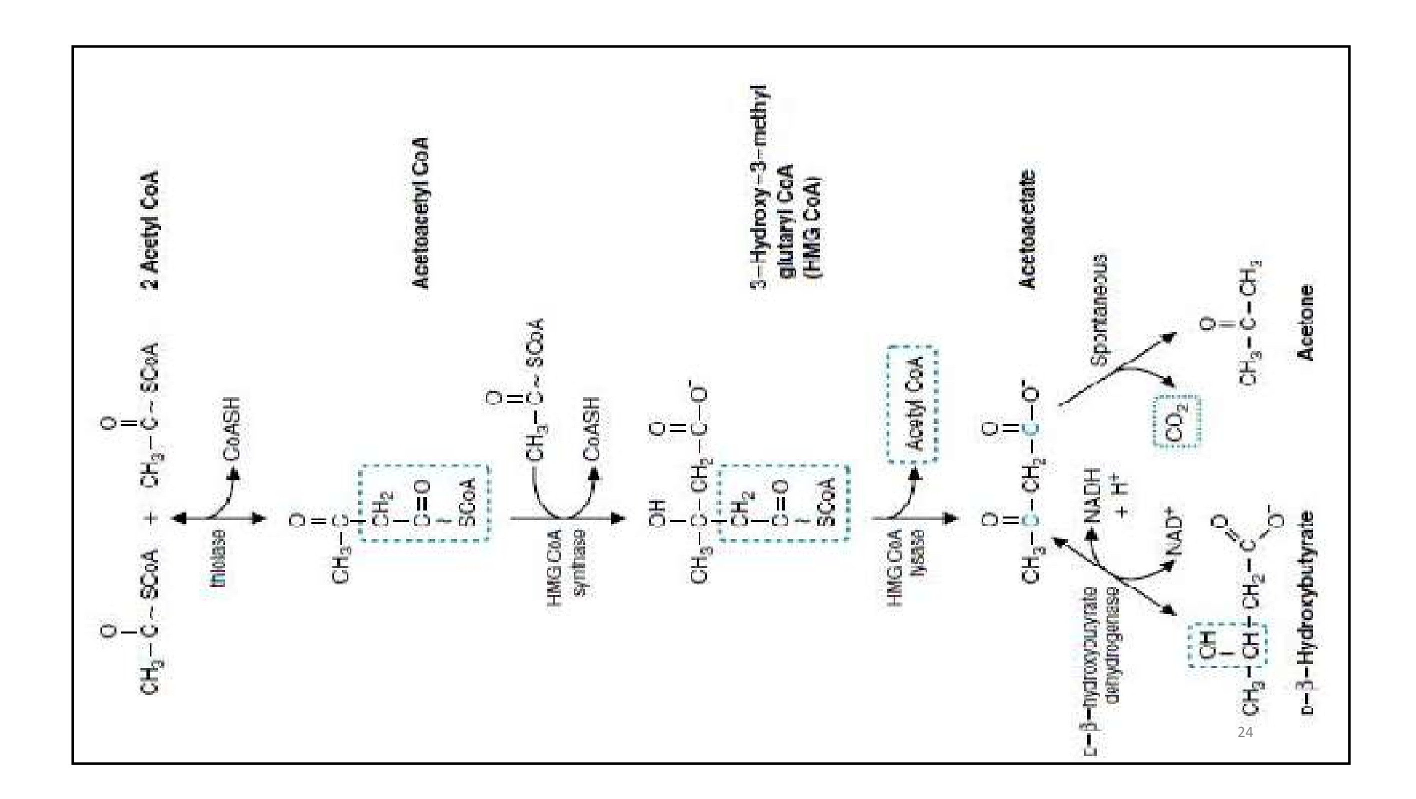
Catabolisme des lipides

- Pour obtenir de **l'énergie à partir des graisses**, les **triglycérides** doivent d'abord être décomposés [lipolyse] par **hydrolyse** en leurs deux composants principaux:
  1. **les acides gras** [Les **acides gras** résultants sont **oxydés par β-oxydation** en **acétyl CoA**, qui est utilisé par le **cycle de Krebs**.
  2. **le glycérol [Le glycérol qui est libéré des triglycérides après la lipolyse entre directement dans la voie de la glycolyse sous forme de dihydroxyacetonephophate (DHAP)].**

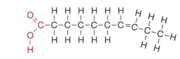
• β)-oxydation

- La dégradation des acides gras, appelée **oxydation des acides gras ou bêta (β)-oxydation**, **commence dans le cytoplasme**, où les acides gras sont convertis en molécules d'acyle gras CoA.
- **acyl gras CoA** se combine avec la **carnitine** pour créer une molécule **d'acyl gras carnitine**, qui aide à **transporter** l'acide gras à travers la **membrane mitochondriale**.
- Une fois à l'intérieur de la **matrice mitochondriale**, la molécule **d'acyl carnitine gras** est reconvertie en **acyl gras CoA** puis en **acétyl CoA** .
- **L'acétyl CoA** nouvellement formé entre dans le **cycle de Krebs** et est utilisé pour **produire de l'ATP** de la même manière que l'acétyl CoA dérivé du pyruvate.

23



Catabolisme des lipides- Cétogenèse

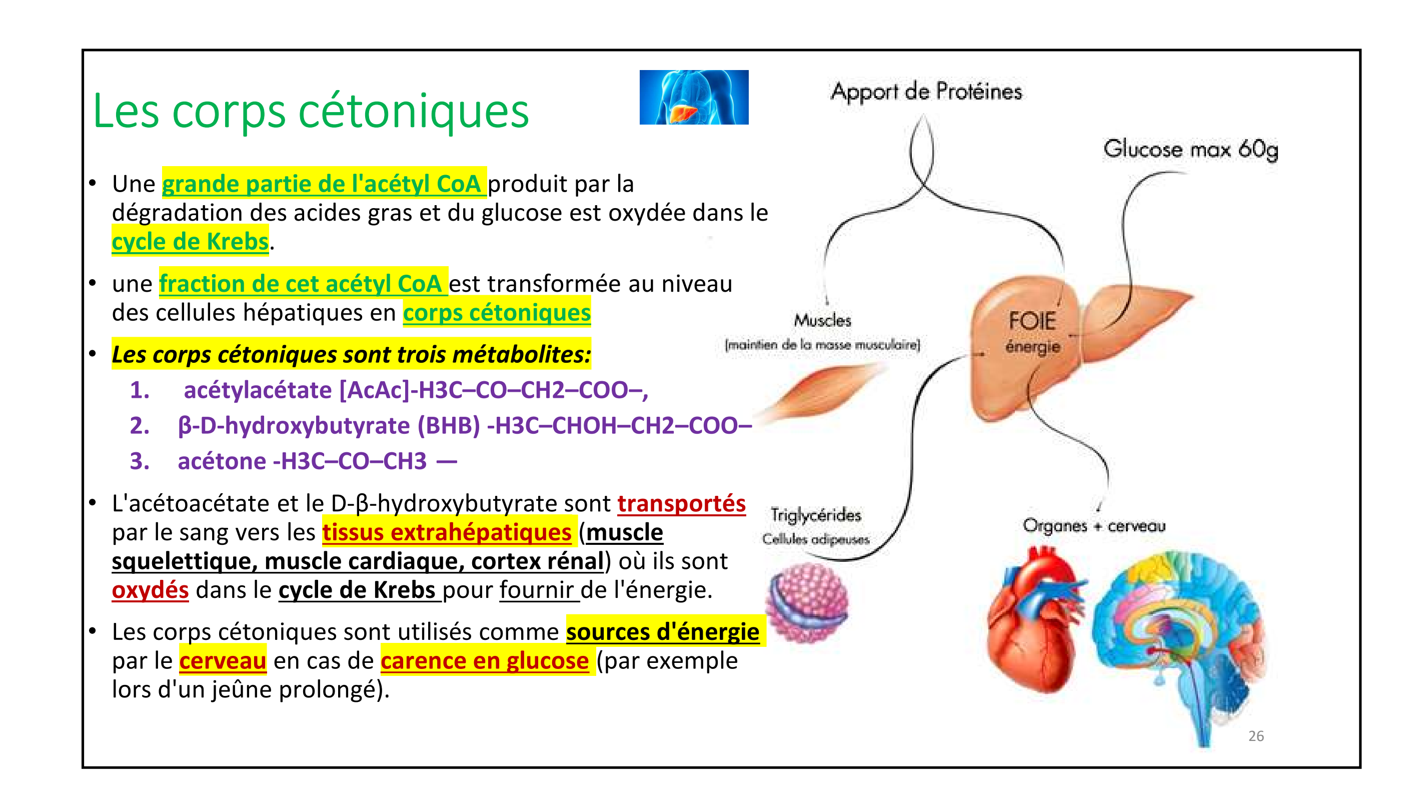


- Si un **excès d'acétyl CoA** est créé à partir de **l'oxydation des acides gras** et que le **cycle de Krebs est surchargé** et ne peut pas le gérer, **l'acétyl CoA** est détourné pour créer des **corps cétoniques**.
- Ces **corps cétoniques** peuvent servir de **source de carburant [sources d'énergie]** si les niveaux de **glucose sont trop bas** dans le corps.
- Les **corps cétoniques** servent de **carburant** en:
  1. **période de faim prolongée** ou
  2. lorsque les **patients souffrent de diabète non contrôlé** et ne peuvent pas utiliser la majeure partie du glucose en circulation.
  - Dans les deux cas, les réserves de graisse sont libérées pour générer de l'énergie à travers le cycle de Krebs et généreront des corps cétoniques lorsque trop d'acétyl CoA s'accumule.
- Dans cette réaction de synthèse de cétone, l'excès **d'acétyl CoA** est converti en hydroxyméthylglutaryl CoA (**HMG CoA**). **L'HMG CoA** est un **précurseur du cholestérol** et est un **intermédiaire** qui est ensuite **converti en β-hydroxybutyrate [**le corps cétonique primaire dans le sang]

La bêta-oxydation (β-oxydation) fait référence à la dégradation des acides gras. Ce processus est appelé β-oxydation car la dégradation se produit au niveau du carbone β de la chaîne d'acides gras.
Comme la synthèse des acides gras, la décomposition des acides gras progresse en plusieurs étapes.
Premièrement, les acides gras consommés doivent être digérés et absorbés dans la circulation sanguine. 25

Les corps cétoniques

- Une **grande partie de l'acétyl CoA** produit par la dégradation des acides gras et du glucose est oxydée dans le **cycle de Krebs**.
- une **fraction de cet acétyl CoA** est transformée au niveau des cellules hépatiques en **corps cétoniques**
- ***Les corps cétoniques sont trois métabolites:***
  1. **acétylacétate [AcAc]-H3C–CO–CH2–COO–,**
  2. **β-D-hydroxybutyrate (BHB) -H3C–CHOH–CH2–COO–**
  3. **acétone -H3C–CO–CH3 —**
- L'acétoacétate et le D-β-hydroxybutyrate sont **transportés** par le sang vers les **tissus extrahépatiques** (**muscle squelettique, muscle cardiaque, cortex rénal**) où ils sont **oxydés** dans le **cycle de Krebs** pour **fournir** de l'énergie.
- Les corps cétoniques sont utilisés comme **sources d'énergie** par le **cerveau** en cas de **carence en glucose** (par exemple lors d'un jeûne prolongé).



26

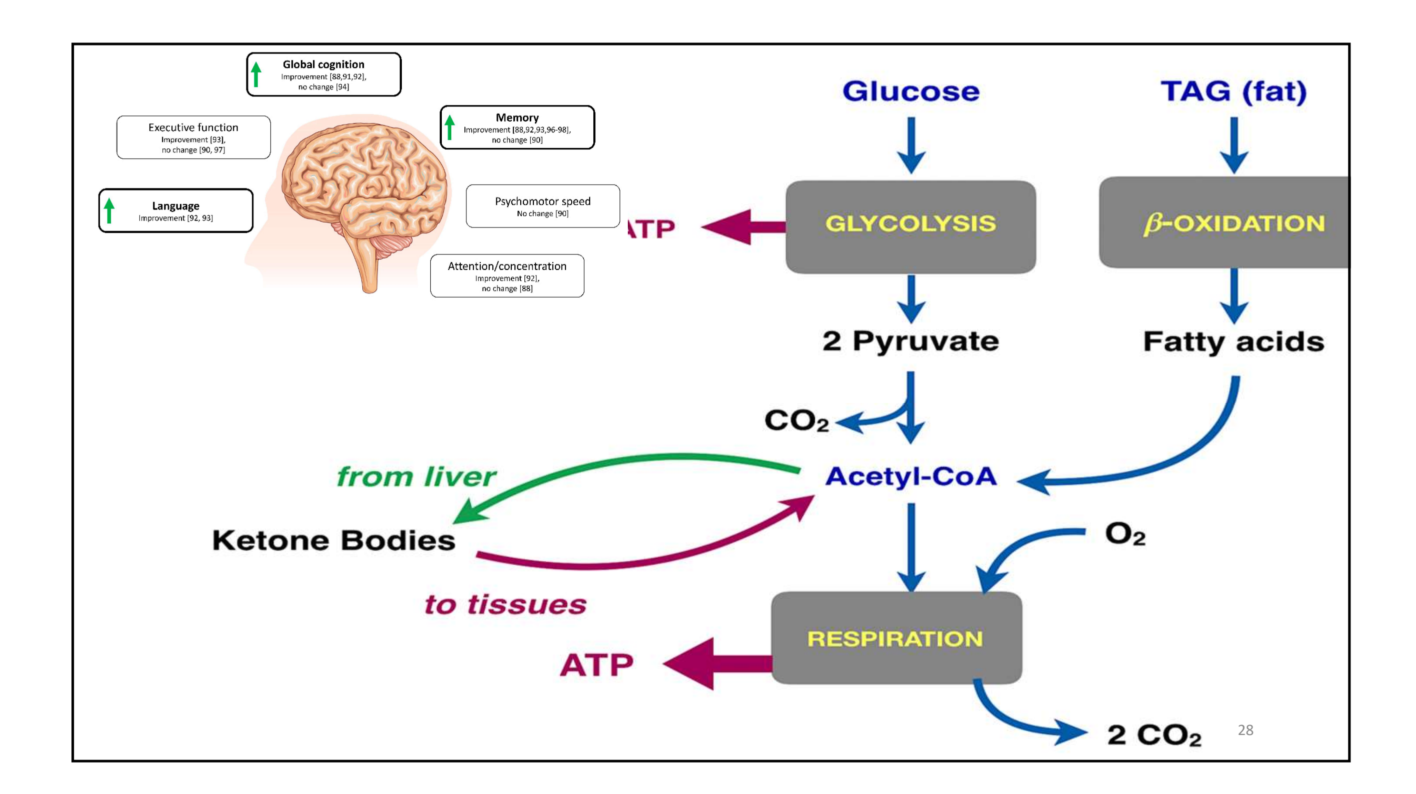
MTB - C4 FIGURES

Cétogenèse

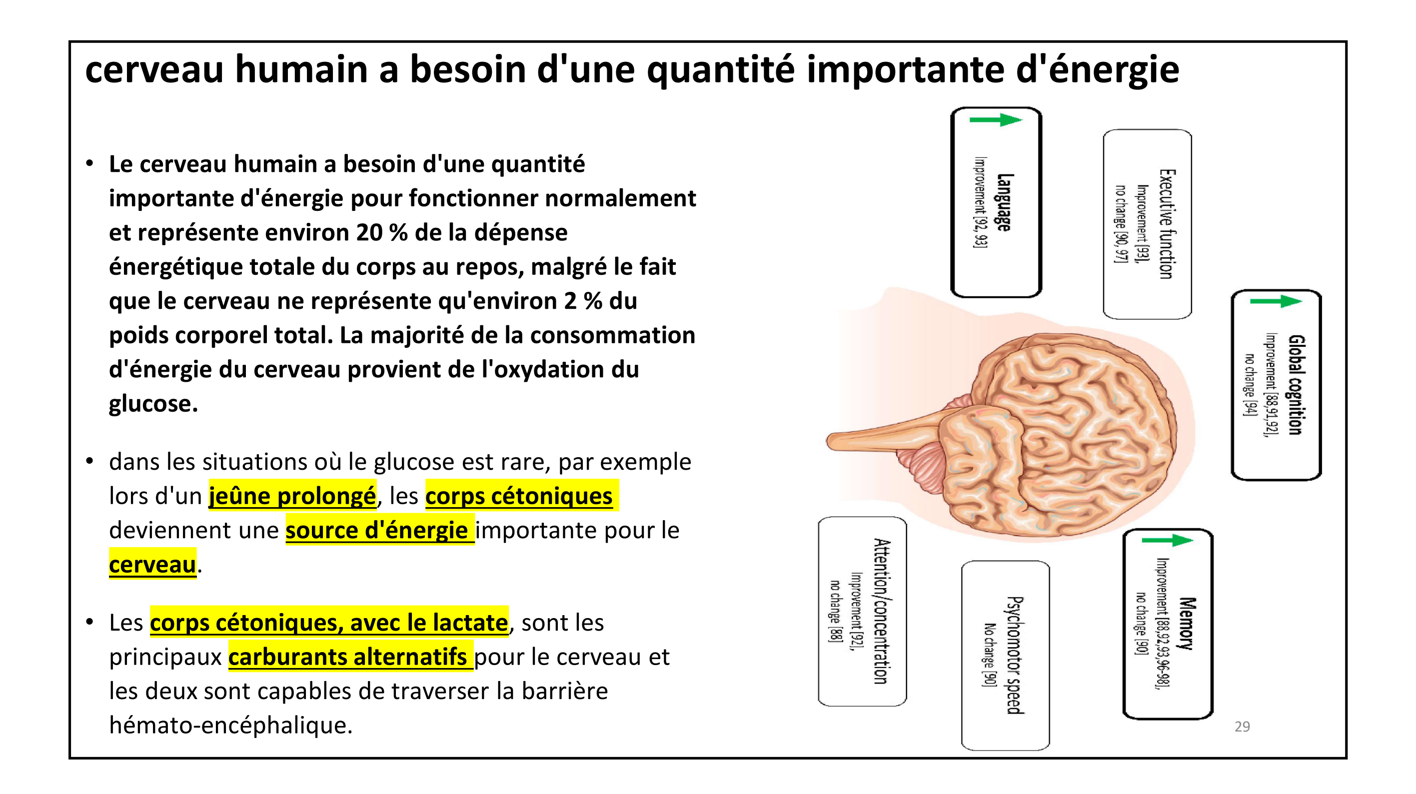
- L'excès d'acétyl-CoA est détourné du cycle de Krebs vers la voie de la cétogenèse.
- Cette réaction se produit dans les mitochondries des cellules hépatiques.
- Le résultat est la production de **β-hydroxybutyrate, le corps cétonique primaire** présent dans le sang.
- Dans cette réaction de synthèse de cétone, l'excès **d'acétyl CoA** est converti en **hydroxyméthylglutaryl CoA (HMG CoA)**. **L'HMG CoA** est un précurseur du cholestérol et est un intermédiaire qui est ensuite **converti en β-hydroxybutyrate**, le corps cétonique primaire dans le sang
- Les organes dont on pensait classiquement qu'ils dépendaient uniquement du glucose, comme le cerveau, peuvent en fait utiliser les cétones comme source d'énergie alternative. Cela permet au cerveau de fonctionner lorsque le glucose est limité.
- Lorsque les cétones sont produites plus rapidement qu'elles ne peuvent être utilisées, elles peuvent être décomposées en CO2 et en acétone. L'acétone est éliminée par expiration. L'un des symptômes de la cétogenèse est que l'haleine du patient sent bon l'alcool.
- Cet effet fournit un moyen de savoir si un diabétique contrôle correctement la maladie. Le dioxyde de carbone produit peut acidifier le sang, entraînant une acidocétose diabétique, une condition dangereuse chez les diabétiques.

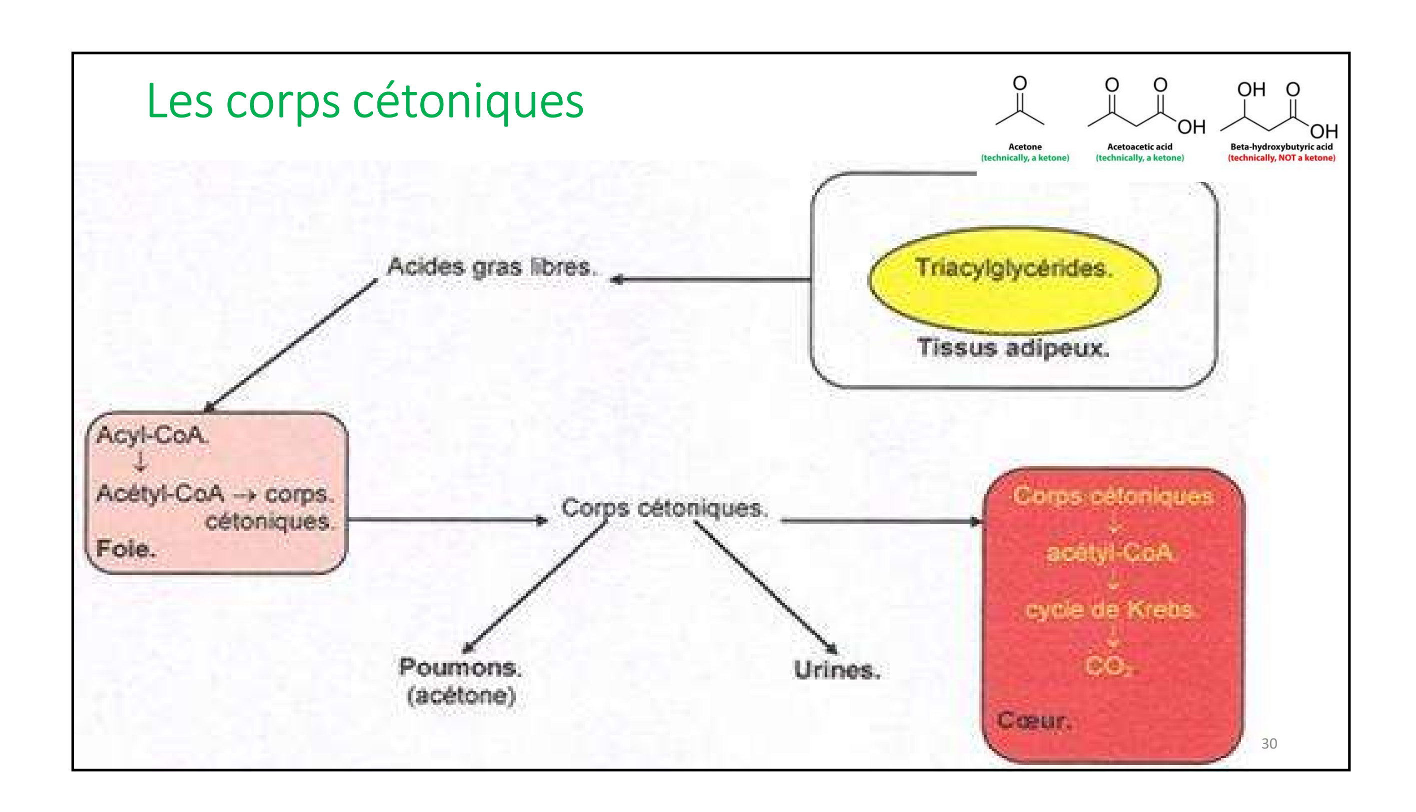
- **Les corps cétoniques sont** produits par le processus de **cétogenèse dans le foie à partir de la dégradation des acides gras**

27



28


cerveau humain a besoin d'une quantité importante d'énergie
Le cerveau humain a besoin d'une quantité importante d'énergie pour fonctionner normalement et représente environ 20 % de la dépense énergétique totale du corps au repos, malgré le fait que le cerveau ne représente qu'environ 2 % du poids corporel total. La majorité de la consommation d'énergie du cerveau provient de l'oxydation du glucose.
dans les situations où le glucose est rare, par exemple lors d'un jeûne prolongé, les corps cétoniques deviennent une source d'énergie importante pour le cerveau.
Les corps cétoniques, avec le lactate, sont les principaux carburants alternatifs pour le cerveau et les deux sont capables de traverser la barrière hémato-encéphalique.
Language
Improvement [92, 93]
Executive function
Improvement [93], no change [90, 97]
Global cognition
Improvement [88,91,92], no change [94]
Attention/concentration
Improvement [92], no change [88]
Psychomotor speed
No change [90]
Memory
Improvement [88,92,93,96-98], no change [90]
29


Les corps cétoniques
Acetone (technically, a ketone)
Acetoacetic acid (technically, a ketone)
Beta-hydroxybutyric acid (technically, NOT a ketone)
Acides gras libres.
Triacylglycérides.
Tissus adipeux.
Acyl-CoA.
Acétyl-CoA → corps. cétoniques.
Foie.
Corps cétoniques.
Corps cétoniques
acétyl-CoA
cycle de Krebs
CO2
Cœur.
Poumons. (acétone)
Urines.
30

Oxydation des corps cétoniques

- Dans des **conditions physiologiques normales**, le **cerveau utilise principalement le glucose** pour la génération d'ATP. Cependant, dans les situations où le glucose est rare, par exemple lors d'un **jeûne prolongé**, les **corps cétoniques** deviennent une **source d'énergie** importante pour le **cerveau**.
- L'utilisation des cétones par le cerveau semble dépendre principalement de la concentration dans le sang, ainsi de nombreuses approches diététiques telles que les régimes cétogènes, l'ingestion d'acides gras cétogènes à chaîne moyenne ou de cétones exogènes, facilitent des changements importants dans le métabolisme du cerveau.
- Lorsque le glucose est limité, les **corps cétoniques** peuvent être **oxydés** pour produire de **l'acétyl CoA** à utiliser dans le **cycle de Krebs** pour générer de l'énergie.
- **Les cétones s'oxydent pour produire de l'énergie pour le cerveau:**
  - le **bêta (β)-hydroxybutyrate est oxydé** en **acétoacétate et le NADH** est libéré.
  - Une molécule **HS-CoA** est ajoutée à l'**acétoacétate**, formant **l'acétoacétyl CoA**.
  - Le carbone dans l'acétoacétyl CoA qui n'est pas lié au **CoA se détache** alors, **divisant la molécule en deux**.
  - Ce carbone se fixe ensuite à un autre HS-CoA libre, ce qui donne **deux molécules d'acétyl-CoA.**
  - Ces deux molécules **d'acétyl-CoA** sont ensuite traitées par le **cycle de Krebs** pour générer de l'énergie

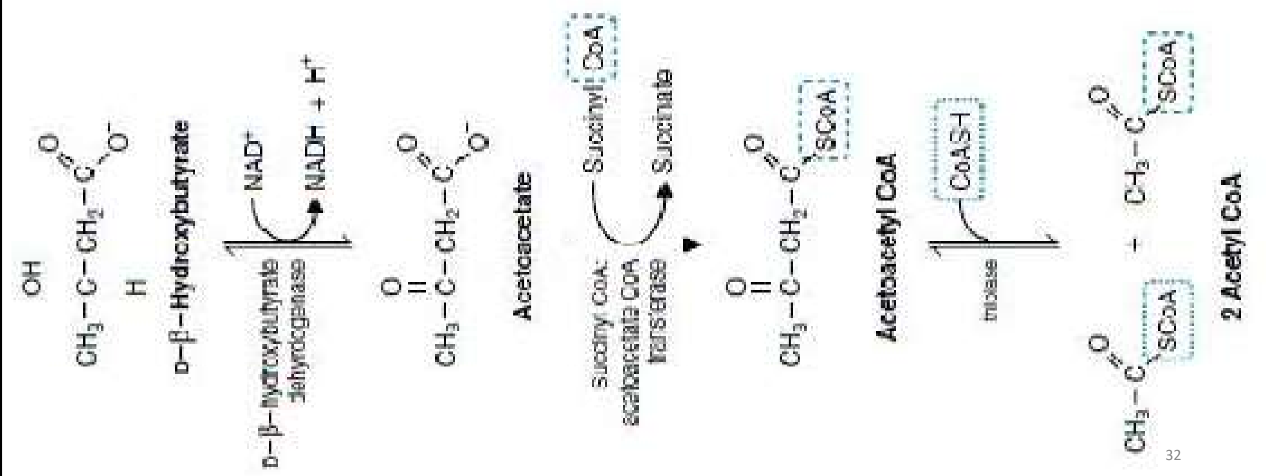
La concentration des corps cétoniques dans le sang est maintenue autour de 1 mg/dl. L'excrétion dans l'urine est très faible et indétectable par les tests de routine.

31

Oxydation des corps cétoniques

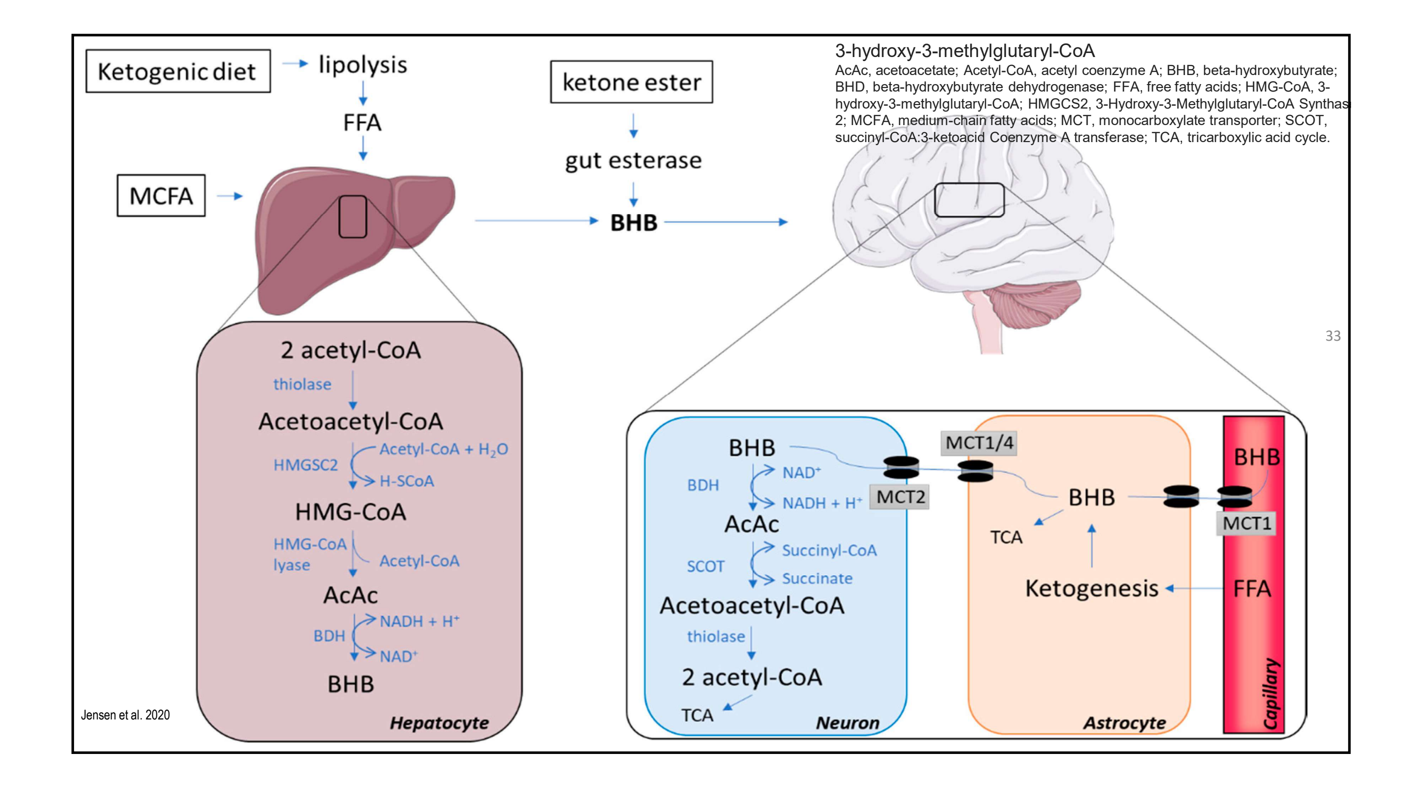
Étapes de l'oxydation des corps cétoniques (cétogénolyse) :

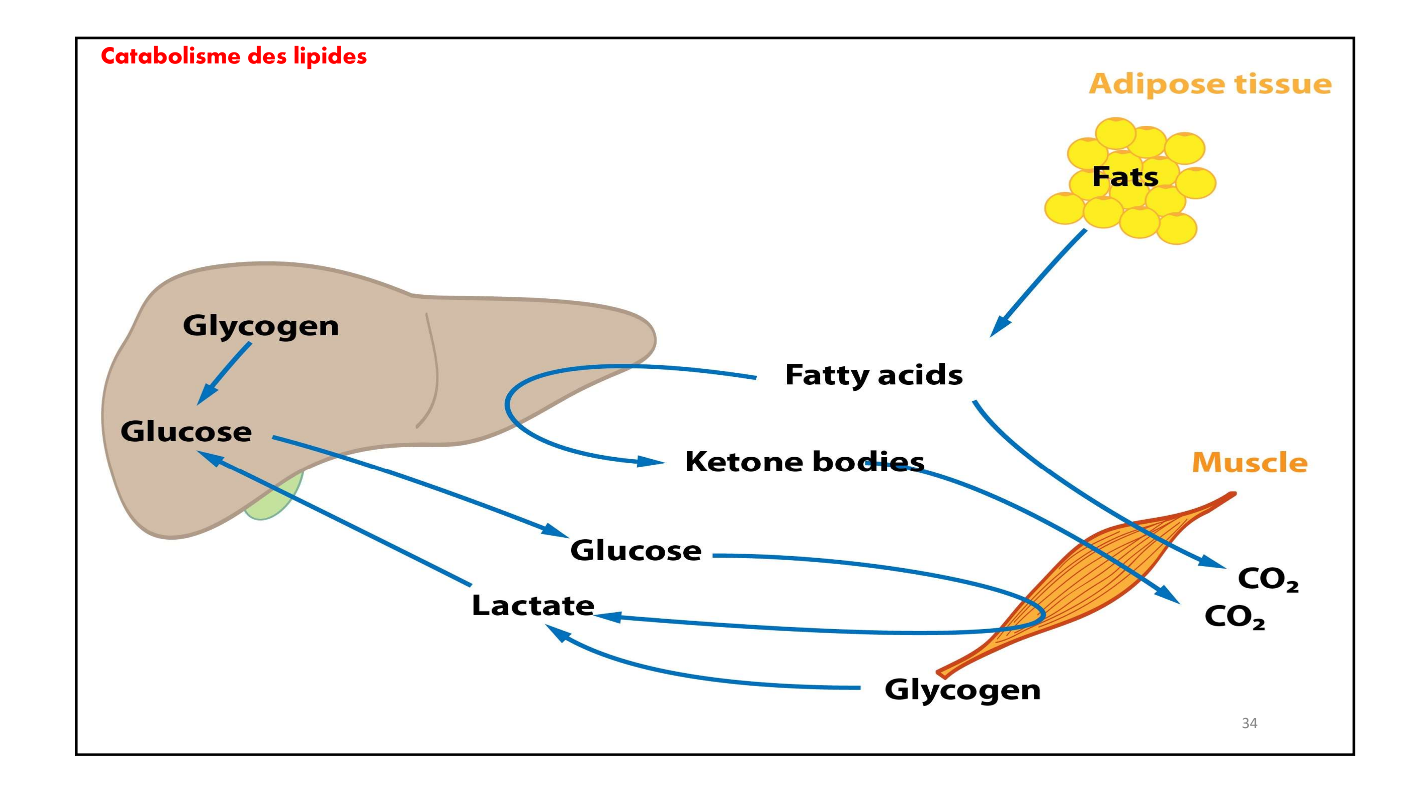
1-Le β-hydroxybutyrate est reconverti en acétoacétate./ 2-L'acétoacétate est activé en acétoacétyl-CoA par une enzyme mitochondriale thiophorase (succinyl-CoA: acétoacétate-CoA transférase). La thiophorase est absente du foie, les corps cétoniques ne sont donc pas utilisés dans le foie. / 3- La thiolase clive l'acétoacétyl-CoA en 2 moles d'acétyl-CoA / 4-acétyl-CoA synthétisé →dans le cycle TCA.



32

 MTB - C4 FIGURES

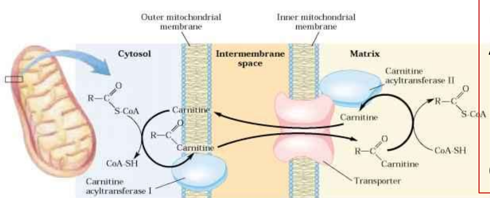




MTB - C4 FIGURES

Bêta-oxydation

- **Activation :** Les acides gras sont activés (**utilisation de 2 ATP pour former un Acyl-CoA**) dans le cytoplasme avant d'être déplacés dans la matrice mitochondriale.
- Avant leur décomposition, les acides gras subissent des processus préliminaires clés. Premièrement, ils sont **activés dans le cytoplasme** en étant attachés au **CoA**, créant un composé appelé **acyl-CoA**. (**utilisation de 2 ATP }**
- Pour les acides gras à **chaîne courte et à chaîne moyenne** ***(nombre de carbones <10-12)***,, **cette fixation est suffisante pour permettre à l'acide gras d'entrer dans les mitochondries** et de subir une oxydation.
- **Les acides gras à longue chaîne (14 à 20 carbones) doivent être transportés dans les mitochondries à l'aide d'une navette carnitine.**
  - L'acide gras est modifié par la **carnitine acyltransférase I**, l'étape limitant la vitesse de la β-oxydation qui ajoute de la carnitine à l'acide gras.
  - **Lors de son entrée dans les mitochondries, la carnitine est éliminée de l'acide gras.**



Les acides gras sont activés (utilisation de 2 ATP pour former un Acyl-CoA) dans le cytoplasme avant d'être déplacés dans la matrice mitochondriale.

Il faut transporter l'acylCoA à l'intérieur de la mitochondrie.

C'est le rôle d'une molécule extrêmement soluble, la **L-carnitine**.

35

ETAPES DE LA β-OXYDATION DES ACIDES GRAS

➢ ***La séquence des réactions se déroule en 4 étapes, appelée tour.***

➢ ***Pour un acide gras à 2n carbones (n-1) tours sont nécessaires pour son oxydation complète en n acétyl-CoA.***

➢ ***CHAQUE TOUR COMPORTE 4 ÉTAPES:***

1. **Première déshydrogénation de l'acyl- CoA [*libération d'un FADH2]***
2. **Hydratation de la double liaison**
3. **Deuxième déshydrogénation [*libération d'un NADH]***
4. **Clivage de l'acide gras [*libération d'un acétyl-CoA]***

Les acides gras pairs ne peuvent pas produire de glucose

36

MTB - C4 FIGURES

- ***1-Première déshydrogénation de l'acyl- CoA***
- ***Entre les carbones 2 et 3 de l'acylCoA. il se produit une déshydrogénation effectuée par l'acyl-CoA déshydrogénase, flavoprotéine à FAD, qui crée une double liaison.***
- ***R-CH2-CH2-CH2-CO~SCoA + FAD → R-CH2-CH=CH-CO~ SCoA + FADH2***
- ***2- Hydratation de la double liaison***
- ***Elle est assurée par une énoyl-CoA hydratase. Le produit obtenu est le 3-hydroxyacyl-CoA. La fixation du radical OH est orienté sur le carbone 3.***
- ***R-CH2-CH=CH-CO~SCoA + H2O → R-CHOH-CH2-CO-ScoA***
- ***3-Deuxième déshydrogénation***
- ***Elle porte sur le 3-hydroxyacyl-CoA. L'accepteur des hydrogènes est le NAD+..L'oxydation de la fonction alcool conduit à une fonction cétone. L'enzyme est le 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase et le composé obtenu est le 3-cétoacyl-CoA :***
- ***R-CHOH-CH2-CO~SCoA + NAD+ → R-CO-CH2-CO~SCoA + NADH***
- ***4-Clivage de l'acide gras***
- ***C'est la dernière réaction de la séquence. L'enzyme qui intervient est la ß-cétothiolase (lyase). Au cours de la thiolyse en présence d'un HSCoA il y a libération d'un acétyl-CoA et reformation d'un acyl-CoA dont la chaîne est privée de 2 carbones. Ce dernier acyl-CoA va servir de substrat pour le tour suivant.***
- ***R-CO-CH2-CO~SCoA + HSCoA → CH3~CO~SCoA + R-CO~SCoA***

37

ETAPES DE LA β-OXYDATION DES ACIDES GRAS

- ***A la fin de chaque tour il y a libération de***
  i. ***1x acétyl-CoA***
  ii. ***1x FADH2***
  iii. ***1xNADH,H+***

  à l'intérieur de la matrice

- ***un acide gras à 2n carbones >>> (n-1) tours pour obtenir la ß-oxydation complète de l'acide gras avec la libération de n acétyl-CoA.***

- ***un acide gras à (2n+1) carbones la ß-oxydation de l'acide conduit à la libération de (n-1) acétyl-CoA et de 1x propionyl-CoA***

38

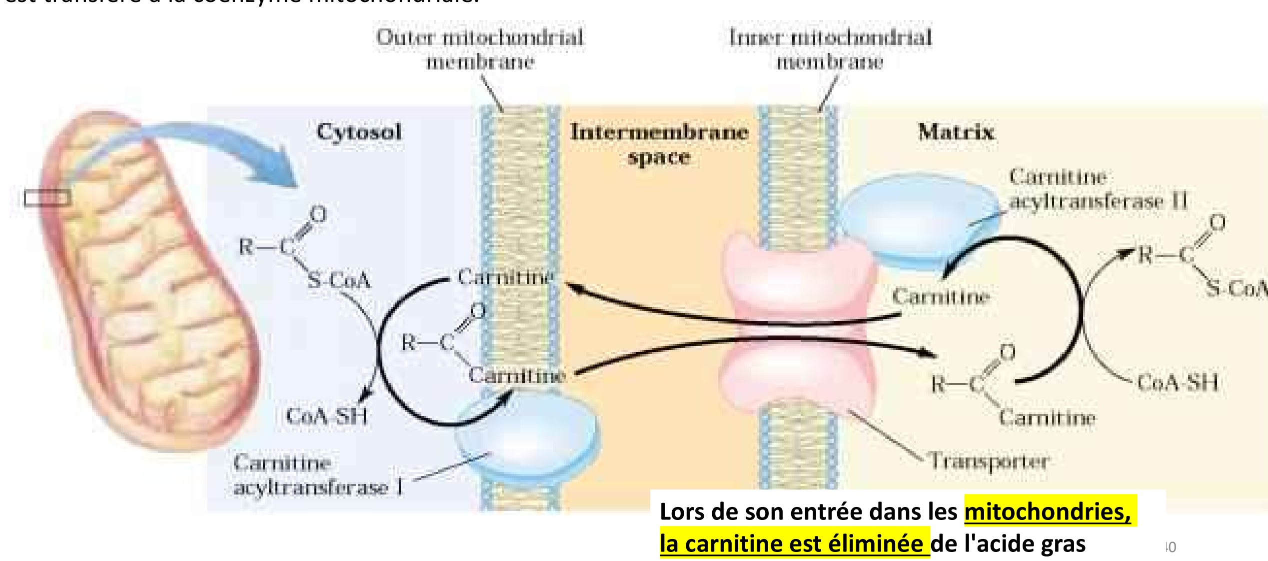
MTB - C4 FIGURES

Bilan à partir de l'acide palmitique (16 C)

- **Chaque acétyl-CoA résultant entre dans le cycle de Krebs et produit 12 ATP.**
- **la ß-oxydation de l'acide gras à 2n carbones → (n-1) tours avec la libération de n acétyl-CoA.**
- **la ß-oxydation de l'acide gras à (2n+1) carbones → (n-1) tours avec la libération de (n-1) acétyl-CoA et de 1 propionyl-CoA**
- **La β-oxydation du palmityl-CoA implique 7 cycles [2n=16/ n=8 / n-1=7 tours / 8 acétyl-CoA] de β-oxydation permettant la formation de 7 $FADH_2$, 7 NADH et 8 acétyl-CoA.**
- **L'oxydation de 8 acétyl-CoA produit 8 GTP, 24xNADH et 8x $FADH_2$.**
- **Par la suite, les phosphorylations oxydatives des 31 NADH formeront 93 ATP, celles des 15 $FADH_2$ 30 ATP desquels il faut soustraire les 2 ATP requis pour la formation du palmityl-CoA.**
- ***Le bilan complet de la β-oxydation de l'acide palmitique est donc de 129 ATP.***

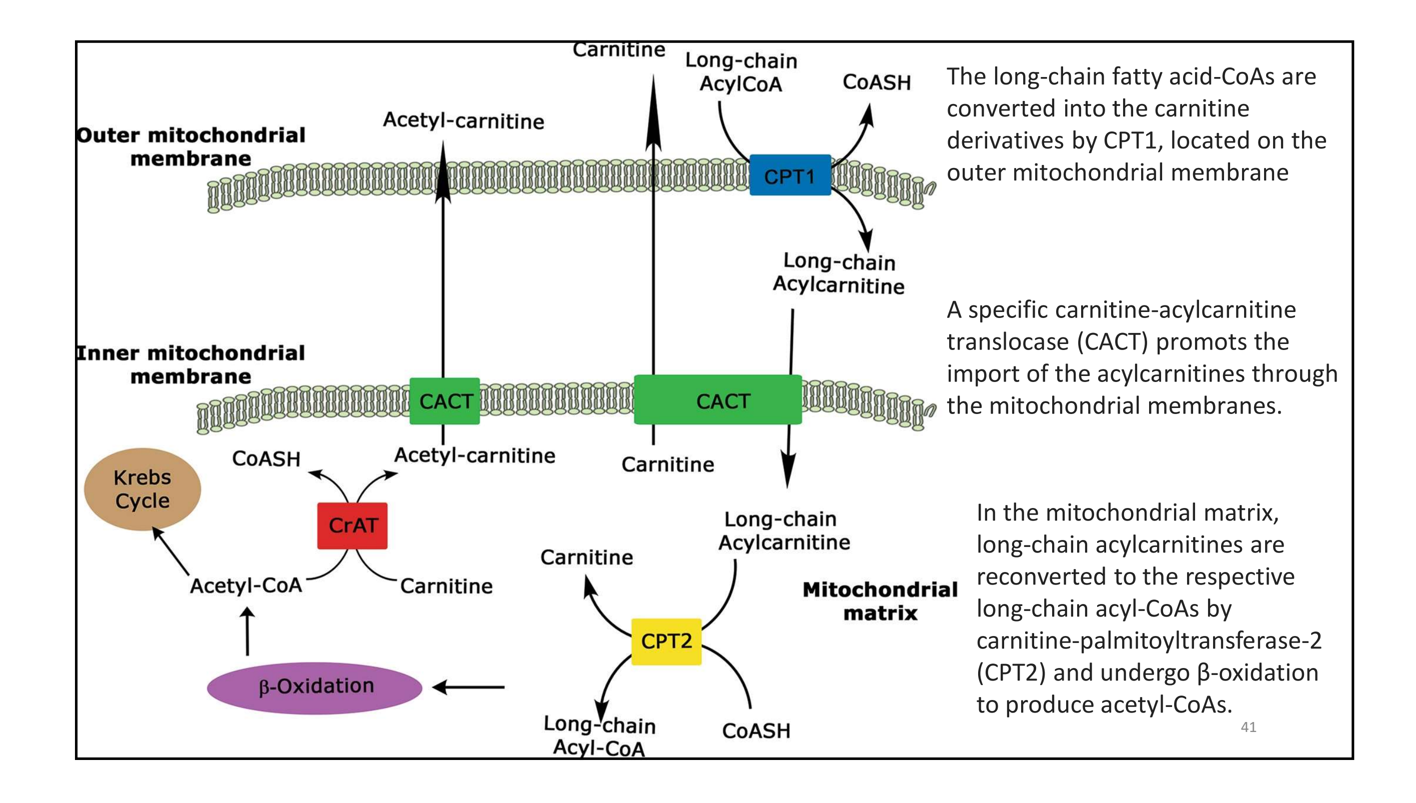
39

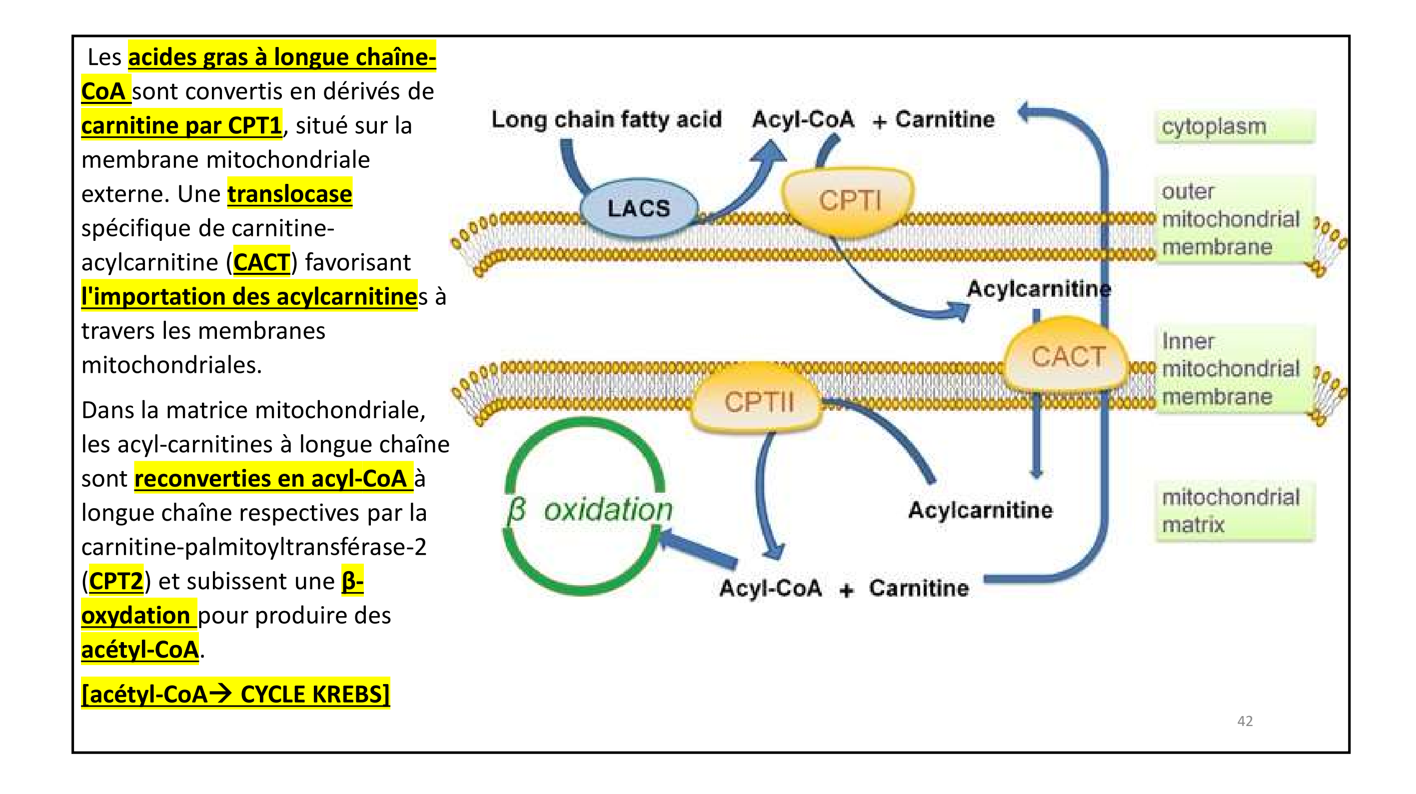
Entrée des acides gras dans les mitochondries via le transporteur acyl-carnitine/carnitine. Une fois l'acyl-carnitine grasse formée au niveau de la membrane externe ou dans l'espace intermembranaire, elle se déplace dans la matrice par diffusion facilitée à travers le transporteur dans la membrane interne. Dans la matrice, le groupe acyle est transféré à la coenzyme mitochondriale.

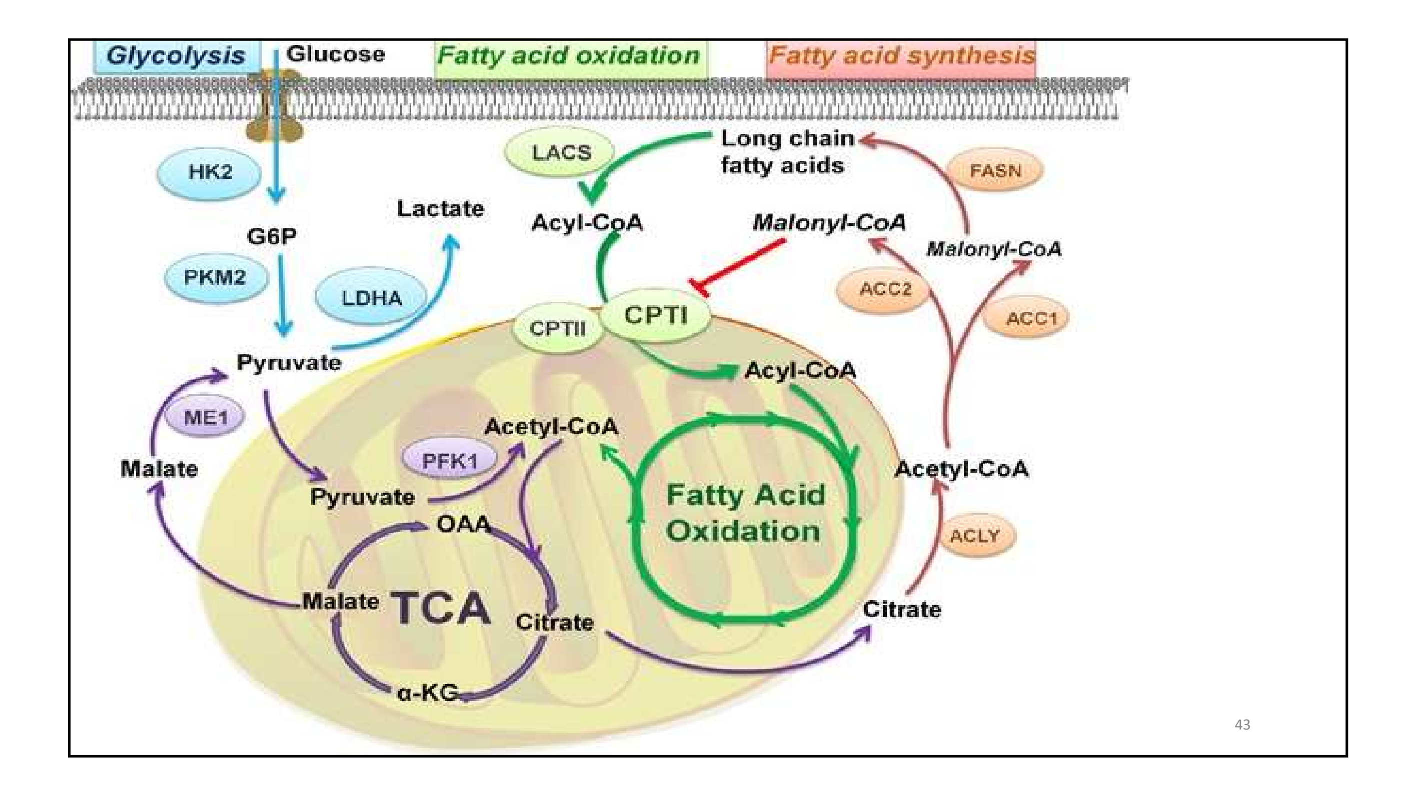


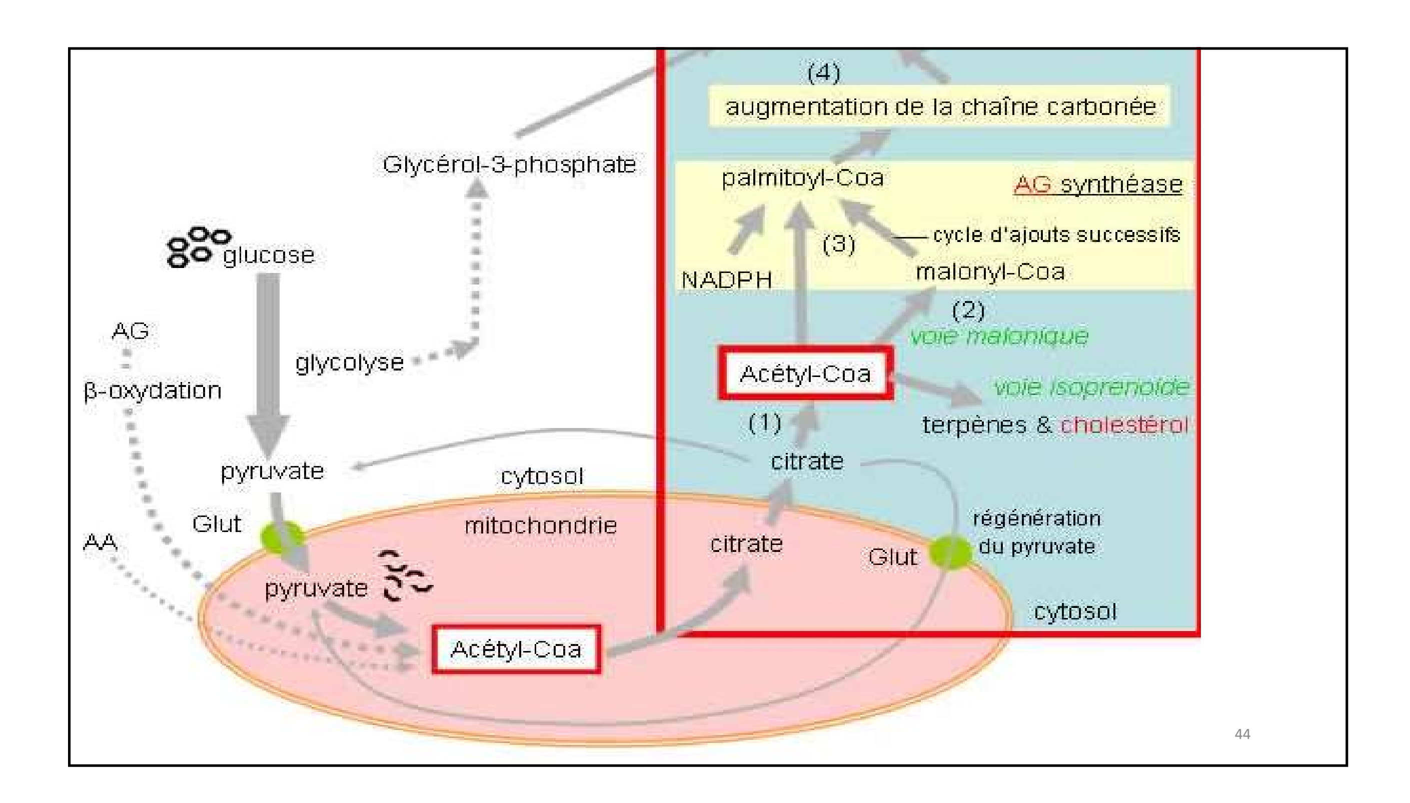
Lors de son entrée dans les mitochondries, la carnitine est éliminée de l'acide gras

MTB - C4 FIGURES






Glycolysis
Glucose
Fatty acid oxidation
Fatty acid synthesis
HK2
G6P
PKM2
LDHA
Lactate
Pyruvate
ME1
Malate
LACS
Long chain fatty acids
Acyl-CoA
Malonyl-CoA
FASN
Malonyl-CoA
ACC2
ACC1
CPTII
CPTI
Acyl-CoA
Acetyl-CoA
PFK1
Pyruvate
OAA
Fatty Acid Oxidation
Acetyl-CoA
ACLY
Malate
TCA
Citrate
Citrate
α-KG
43


(4)
augmentation de la chaîne carbonée
Glycérol-3-phosphate
palmitoyl-Coa
AG synthéase
cycle d'ajouts successifs
(3)
glucose
NADPH
malonyl-Coa
AG
(2)
voie malonique
β-oxydation
glycolyse
Acétyl-Coa
voie isoprenoïde
(1)
terpènes & cholestérol
citrate
pyruvate
cytosol
Glut
mitochondrie
régénération du pyruvate
AA
citrate
Glut
pyruvate
cytosol
Acétyl-Coa
44

MTB - C4 FIGURES

Combien de tours d'oxydation sont requis pour la oxydation complète de l' l'acide palmitique *(C=16)?*

- • chaque tour il y a libération de
  - a. 1x acétyl-CoA
  - b. 1x FADH2
  - c. 1x NADH,H+
- la ß-oxydation de l'acide gras à 2n carbones → (n-1) tours avec la libération de n acétyl-CoA. /la ß-oxydation de l'acide gras à (2n+1) carbones → (n-1) tours avec la libération de (n-1) acétyl-CoA et de 1 propionyl-CoA
- *16 carbones → 2n=16 → n=8*
- *tours : n-1 = 8-1 → n= 7X tours → 8X acetyl-CoA*
- *7X tours* permettant: la formation de 7 FADH2, 7 NADH et 8 acétyl-CoA
- L'oxydation de 8X acétyl-CoA produit 8 GTP, 24X NADH et 8X FADH2.

NADH[TOTALE]=7+24=31[=93ATP] / FADH2[TOTALE]=7+8=15 [=30ATP] / GTP[TOTALE]=8[=8ATP] → 131ATP

- il faut **soustraire les 2 ATP [**requis pour l'activation d'acide gras)

NET=131ATP – 2 ATP =129ATP

- *Le bilan complet de la β-oxydation de l'acide palmitique est donc de 129 ATP.*

45

Calculer le nombre approximatif de l'ATP molécules qui peuvent être obtenues à partir de l'oxydation d'un acide gras avec 17 carbones en CO2 et de l'eau.

- chaque tour il y a libération de
  - *1x acétyl-CoA*
  - *1x FADH2*
  - *1x NADH*
- Chaque *NADH* produit 3X ATP
- Chaque *FADH2* produit 2X ATP
- Chaque acétyl-CoA résultant entre dans le cycle de Krebs et produit 12 ATP
- la ß-oxydation de l'acide gras à 2n carbones → (n-1) tours avec la libération de n acétyl-CoA.
- la ß-oxydation de l'acide gras à (2n+1) carbones → (n-1) tours avec la libération de (n-1) acétyl-CoA et de 1 propionyl-CoA

46

Calculer le nombre approximatif de l'ATP molécules qui peuvent être obtenues à partir de l'oxydation d'un acide gras avec 17 carbones en CO2 et de l'eau.

- chaque tour il y a libération de
  - *1x acétyl-CoA*
  - *1x FADH2*
  - *1xNADH,H+*

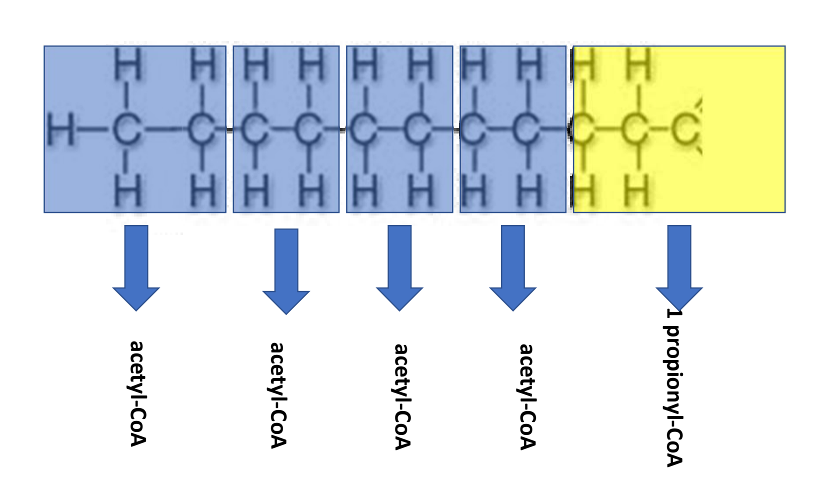
la ß-oxydation de l'acide gras à 2n carbones → (n-1) tours avec la libération de n acétyl-CoA.
la ß-oxydation de l'acide gras à (2n+1) carbones → (n-1) tours avec la libération de (n-1) acétyl-CoA et de 1 propionyl-CoA

- 2n+1=17 carbones , n=8
- (n-1) tours=8-1=7 tours
- (n-1) acétyl-CoA=8-1=7 acetyl-CoA
- Plus 1 propionyl-CoA
  - **17 carbones = 7 acetyl-CoA + 1 propionyl-CoA**
  - 7tours = 7NADH et 7$FADH_2$ = [7X3]ATP + [7X2]ATP= 21+14=35 ATP
  - 7 acetyl-CoA= 7X12 ATP=84ATP
  - BILAN BRUT: TOTALE ATP=35+84=119ATP
  - **BILAN NET: 119ATP – 2ATP** ([requis pour l'activation d'acide gras)) = **117 ATP**

47

Quels sont les produits directs d'oxydation d'un acide gras saturée avec 11 carbones?

- **4 acetyl-CoA + 1 propionyl-CoA**



48

La Lipogénèse
Biosynthèse des acides gras

- ***La synthèse des lipides nécessite:***
  1. ATP = énergie
  2. NADPH,H+ = transporteur d'électrons = pouvoir réducteur,
  3. NADPH,H+ : provenant essentiellement de voie des pentoses phosphates
  4. l'acétyl –CoA = précurseur de la synthèse des acides gras
- ***L'acétyl-CoA provient de:***
  1. ß-oxydation des acides gras (intramitochondriale),
  2. oxydation du pyruvate (mitochondriale),
  3. dégradation oxydative des acides aminés dits cétogènes

- **Le précurseur unique de la chaîne carbonée des acides gras est l'acetyl CoA.**
- ***La voie de synthèse des acides gras n'est pas l'inverse de la voie de dégradation***
  - Glycolyse et gluconéogenèse se déroulent dans le cytosol et sont l'inverse l'une de l'autre, mais ce n'est pas la même chose pour les acides gras.
- Leur **dégradation a lieu dans les mitochondries, la biosynthèse se fait dans le cytoplasme**.

49

La lipogenèse

La lipogenèse est définie comme la synthèse d'acides gras à partir de précurseurs non lipidiques. C'est une voie pour le métabolisme des glucides en excès et elle est activée par une disponibilité élevée des glucides.

- La respiration cellulaire est un processus cellulaire dans lequel l'énergie biochimique est récoltée à partir d'une substance organique (par exemple le glucose) puis stockée dans une biomolécule porteuse d'énergie (par exemple l'ATP).
- Les principales étapes ou processus de la respiration cellulaire sont (1) la glycolyse, (2) le cycle de Krebs et (3) la phosphorylation oxydative. Dans la glycolyse le glucose est converti en pyruvate. Avant que la phase suivante ne se déroule, le pyruvate est converti en acétyl-CoA. L'acétyl-CoA entre dans le cycle de Krebs pour être oxydé par une série cyclique de réactions enzymatiques. Les ATP sont produites comme source d'énergie pour divers processus métaboliques.
- Dans la **lipogenèse**, **l'excès d'énergie** qui ne sera pas utilisé immédiatement **peut être stocké** sous forme de **graisses**.
- **L'énergie de l'acétyl-CoA est stockée dans des biomolécules de graisse.**

L'accumulation de graisse est déterminée par l'équilibre entre la lipogenèse et la lipolyse/oxydation des acides gras.

50

La lipogenèse

La lipogenèse est définie comme la synthèse d'acides gras à partir de précurseurs non lipidiques. C'est une voie pour le métabolisme des glucides en excès et elle est activée par une disponibilité élevée des glucides.

- Lorsque les niveaux de glucose sont abondants, l'excès d'acétyl-CoA généré par la glycolyse peut être converti en acides gras, triglycérides, cholestérol, stéroïdes et sels biliaires. Lorsque vous mangez plus de glucose ou de glucides que ce dont votre corps a besoin, votre système utilise l'acétyl-CoA pour transformer l'excès en graisse.
- lipogenèse se produise dans le **cytoplasme**
- **1-l'acétyl-CoA nécessaire est créé dans les mitochondries** et **ne peut pas être transporté** à travers la membrane mitochondriale. **Pour résoudre ce problème, le pyruvate est converti à la fois en oxaloacétate et en acétyl CoA**.
  - Deux enzymes différentes sont nécessaires pour ces conversions. L'oxaloacétate se forme via l'action de la **pyruvate carboxylase**, tandis que l'action de la **pyruvate déshydrogénase** crée de l'acétyl CoA.
- **2-L'oxaloacétate et l'acétyl-CoA se combinent pour former du citrate**, qui peut **traverser** la membrane mitochondriale et pénétrer dans le **cytoplasme**.
- 3-Dans le **cytoplasme**, le citrate est reconverti en **oxaloacétate et acétyl CoA**.
- 4- L'**oxaloacétate** est transformé en **malate** puis en **pyruvate**.
- 5-Le **pyruvate** traverse la membrane mitochondriale pour attendre le **prochain cycle de lipogenèse**.
- **6- L'acétyl CoA** est converti en **malonyl CoA** qui est utilisé pour synthétiser les acides gras.

51

La lipogenèse

Ce processus, appelé lipogenèse, crée des lipides (graisses) à partir de l'acétyl-CoA et se déroule dans le cytoplasme des adipocytes (cellules graisseuses) et des hépatocytes (cellules hépatiques).

- **La lipogenèse englobe les processus de synthèse des acides gras et de synthèse subséquente des triglycérides, et se déroule à la fois dans le foie et le tissu adipeux.**
- La lipogenèse commence avec l'acétyl CoA et progresse par l'ajout ultérieur de deux atomes de carbone d'un autre acétyl CoA ; ce processus est répété jusqu'à ce que les acides gras aient la longueur appropriée. Parce qu'il s'agit d'un processus anabolique créant des liens, l'ATP est consommé.
- Cependant, la création de **triglycérides et de lipides** est un moyen efficace de **stocker** l'énergie disponible dans les glucides. Les triglycérides et les lipides, molécules à haute énergie, sont stockés dans le tissu adipeux jusqu'à ce qu'ils soient nécessaires.
- **La lipogenèse est stimulée par une alimentation riche en glucides**, alors qu'elle est **inhibée par les acides gras polyinsaturés et par le jeûne.** La biotine (B7) est nécessaire à la synthèse
  - **Ces effets sont en partie médiés par :**

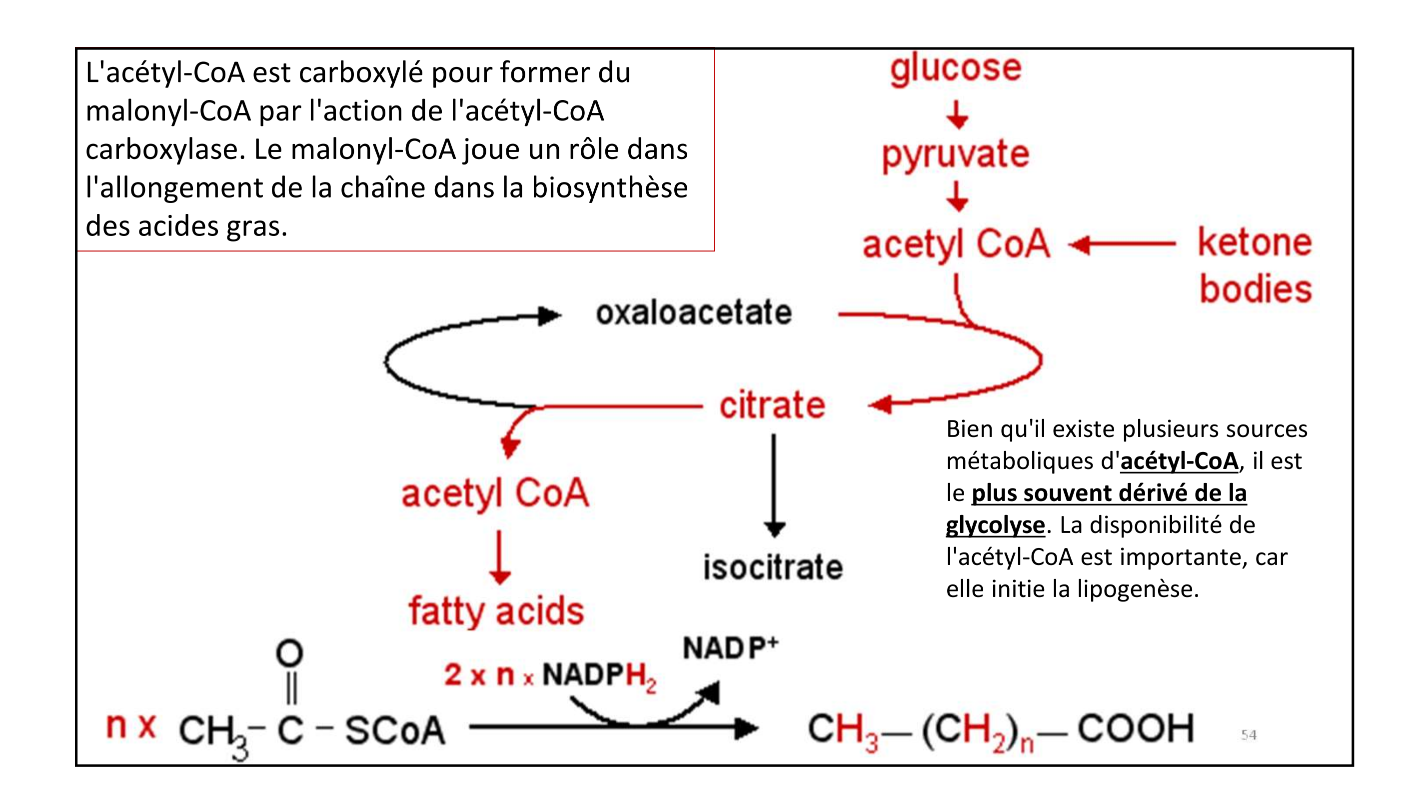
  1. **des hormones qui inhibent la lipogenèse comme hormone de croissance et leptine**
  2. **ou des hormones qui stimulent la lipogenèse: ex: insuline**
- La lipogenèse ne doit pas être confondue avec l'adipogenèse, qui fait référence à la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes matures.

52

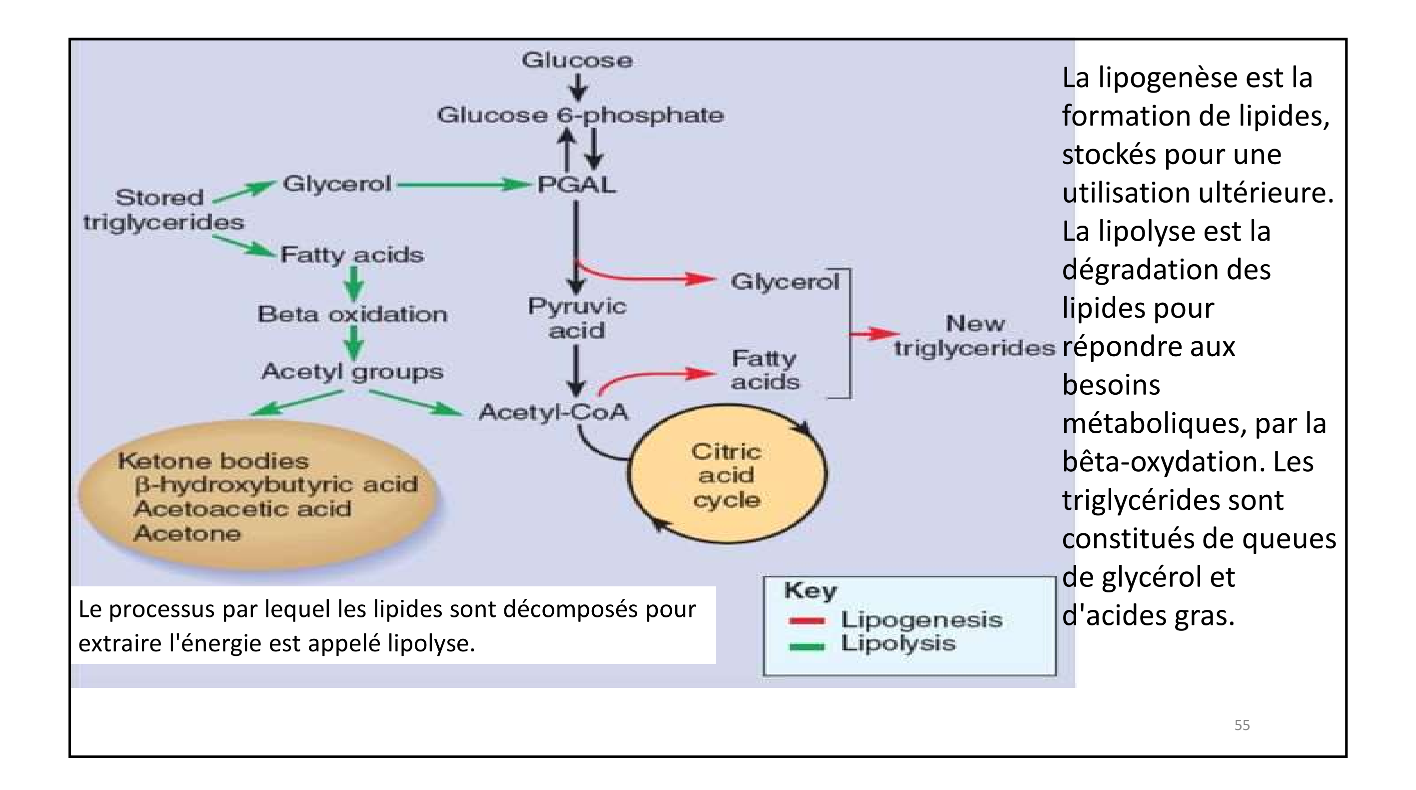
La lipogenèse

- **L'insuline est probablement le facteur hormonal le plus important influençant la lipogenèse.** En **augmentant l'absorption du glucose** dans la cellule adipeuse via le recrutement de transporteurs de glucose vers la membrane plasmique, ainsi qu'en **activant les enzymes lipogéniques et glycolytiques** via une modification covalente, **l'insuline stimule puissamment la lipogenèse**
- Une autre hormone qui a une influence importante sur la lipogenèse est **l'hormone de croissance** (GH). La GH **réduit la lipogenèse** dans le tissu adipeux, entraînant une **perte de graisse** importante, avec un **gain de masse musculaire**
- La **leptine** est une autre hormone qui peut être impliquée dans la lipogenèse. La **leptine limite le stockage des graisses** non seulement **en inhibant la prise alimentaire**, mais également en **affectant des voies métaboliques** spécifiques dans les tissus adipeux et autres.
- La leptine stimule la **libération de glycérol** par les adipocytes à la fois en stimulant **l'oxydation des acides gras** et en **inhibant la lipogenèse**

53

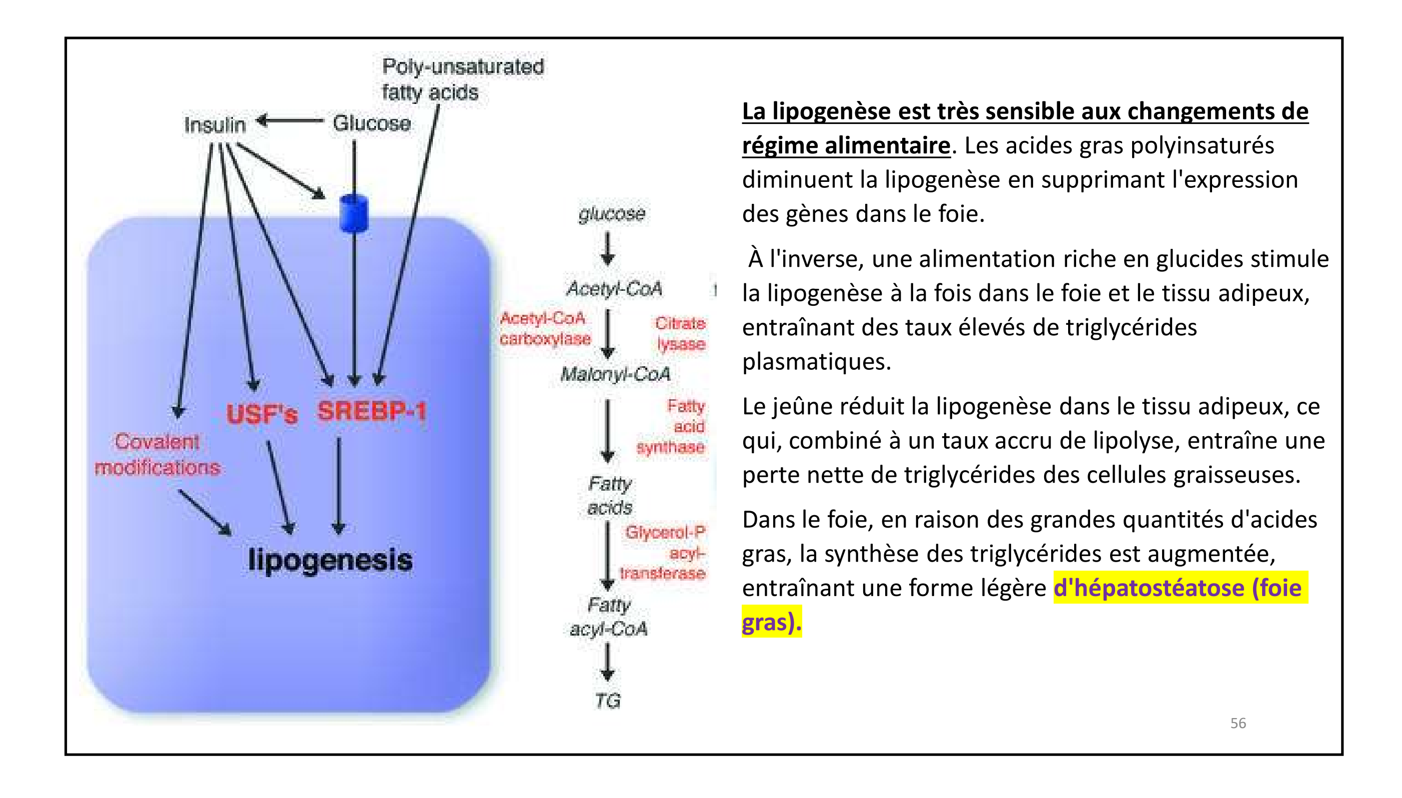


 MTB - C4 FIGURES



Le processus par lequel les lipides sont décomposés pour extraire l'énergie est appelé lipolyse.

La lipogenèse est la formation de lipides, stockés pour une utilisation ultérieure. La lipolyse est la dégradation des lipides pour répondre aux besoins métaboliques, par la bêta-oxydation. Les triglycérides sont constitués de queues de glycérol et d'acides gras.

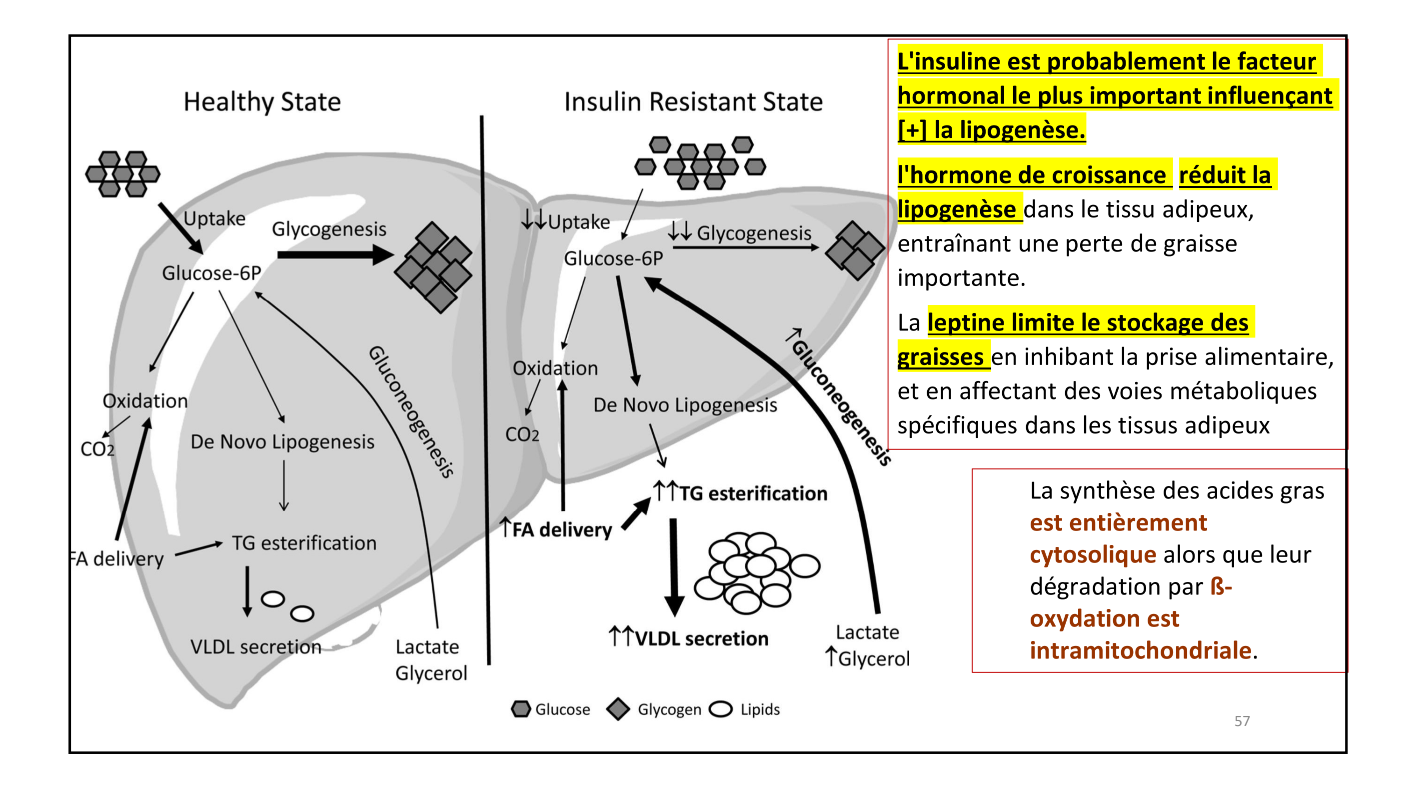


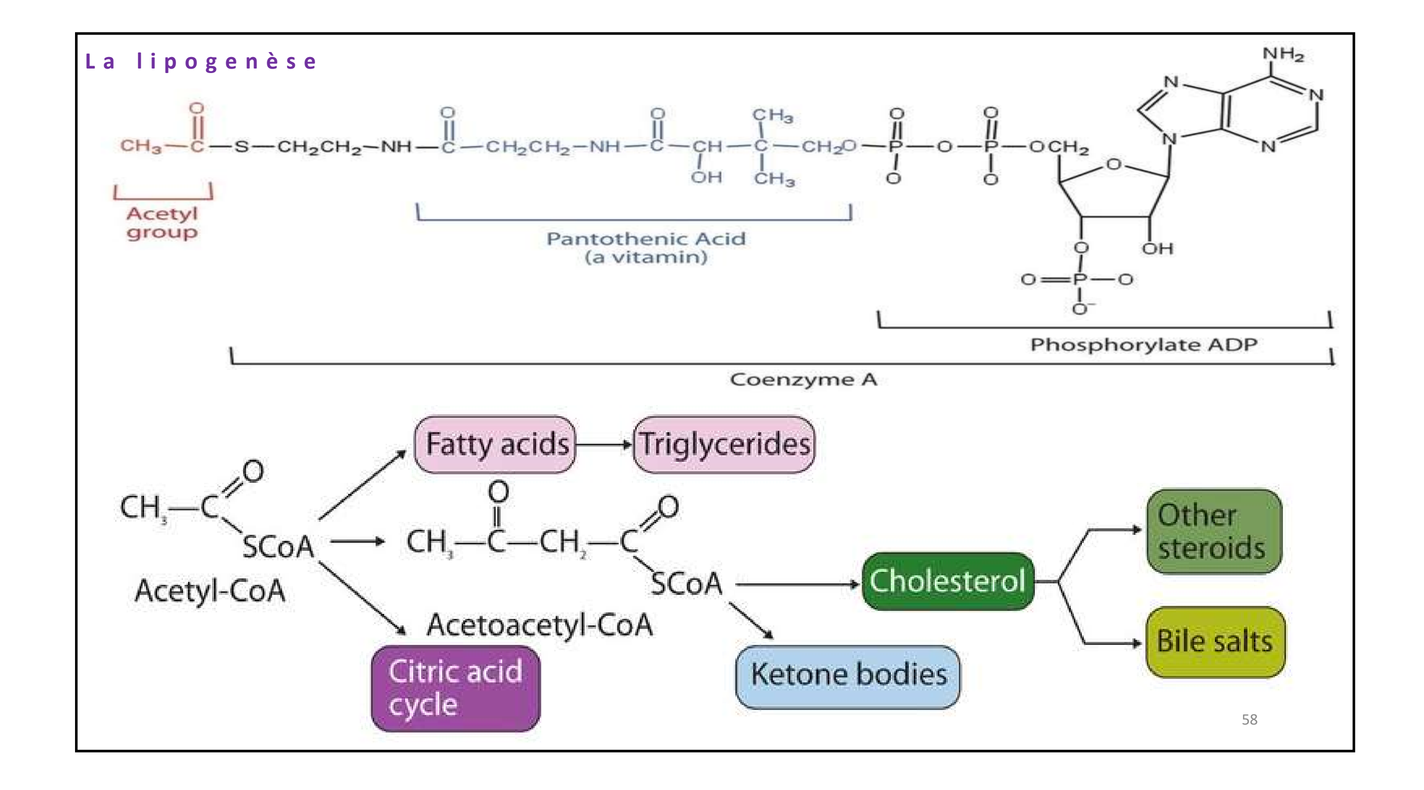
<u>La lipogenèse est très sensible aux changements de régime alimentaire</u>. Les acides gras polyinsaturés diminuent la lipogenèse en supprimant l'expression des gènes dans le foie.

À l'inverse, une alimentation riche en glucides stimule la lipogenèse à la fois dans le foie et le tissu adipeux, entraînant des taux élevés de triglycérides plasmatiques.

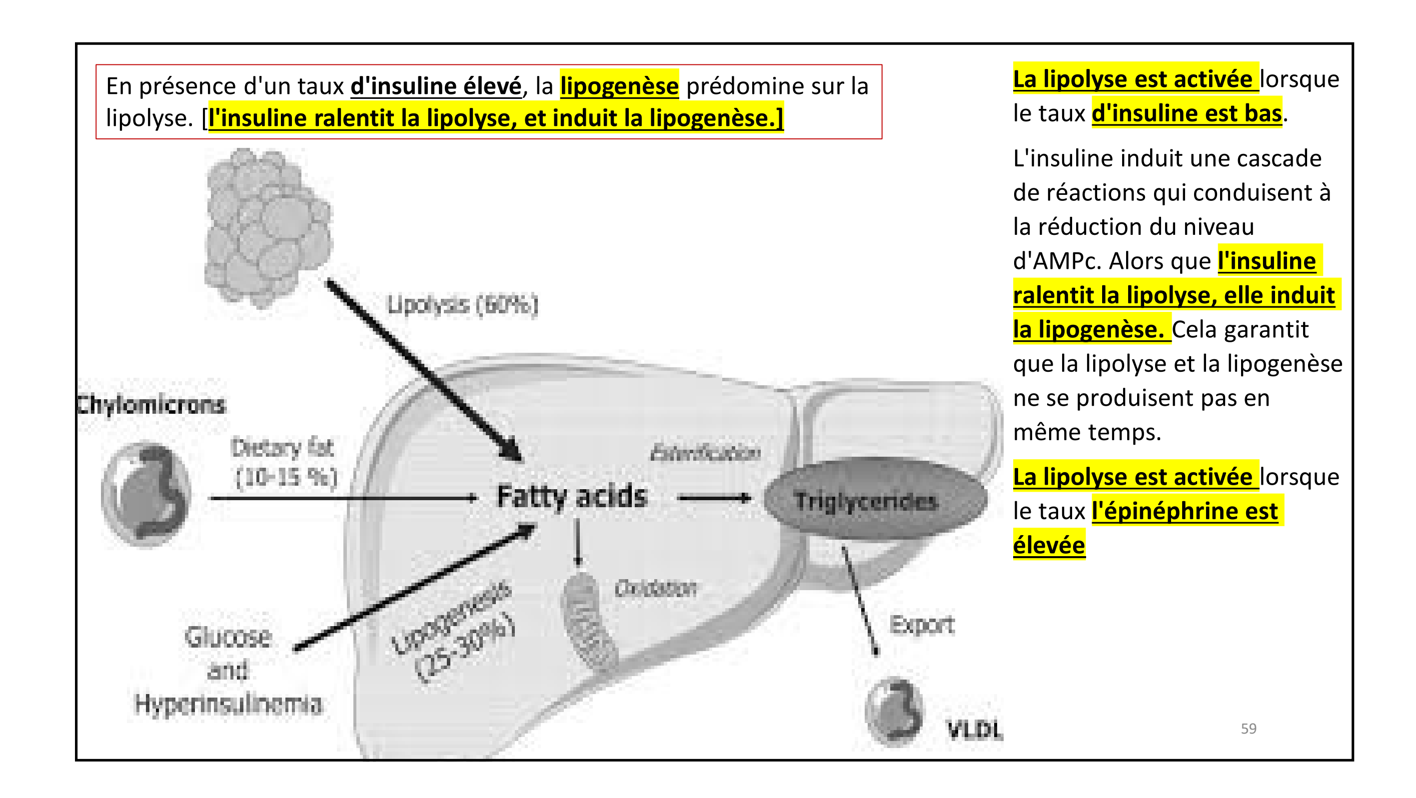
Le jeûne réduit la lipogenèse dans le tissu adipeux, ce qui, combiné à un taux accru de lipolyse, entraîne une perte nette de triglycérides des cellules graisseuses.

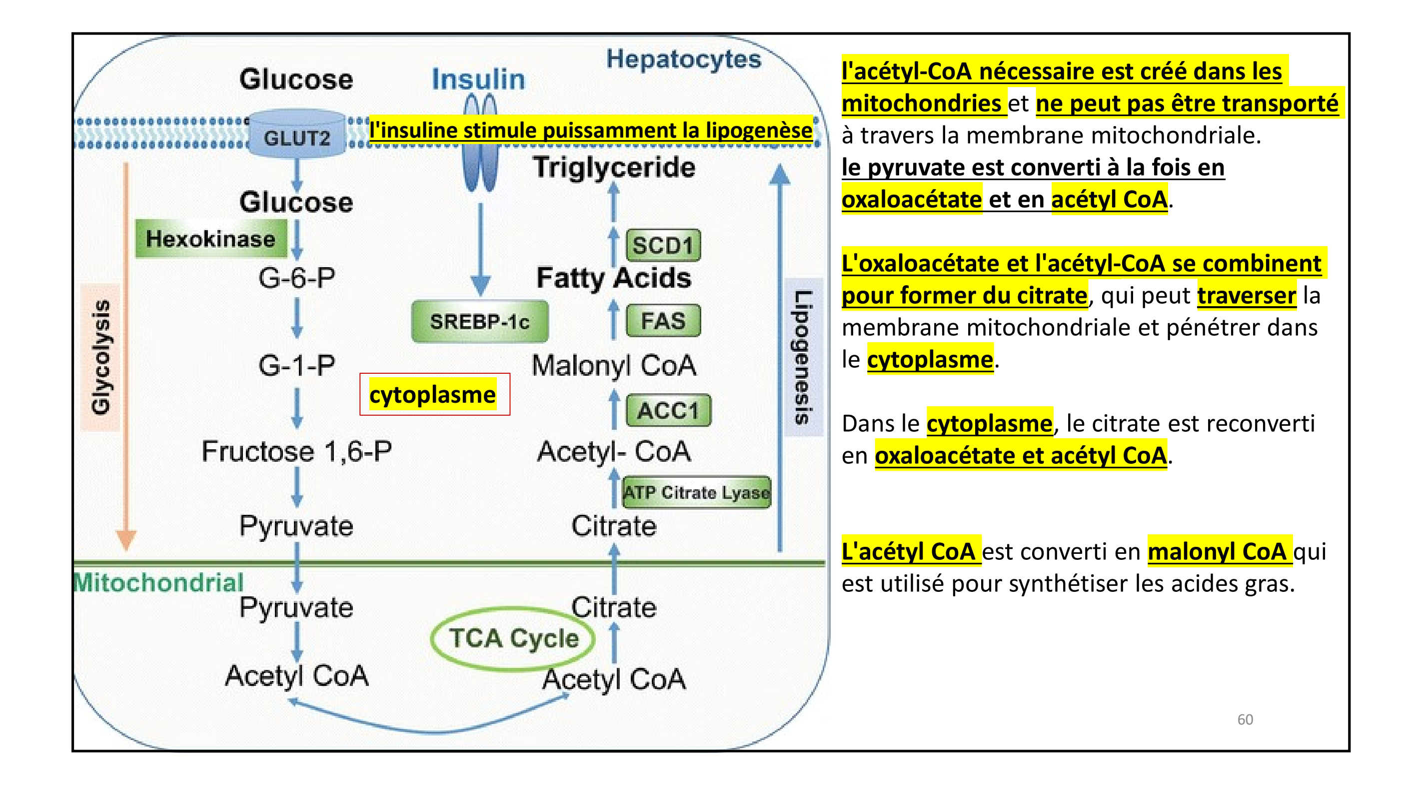
Dans le foie, en raison des grandes quantités d'acides gras, la synthèse des triglycérides est augmentée, entraînant une forme légère **d'hépatostéatose (foie gras).**


Healthy State
Insulin Resistant State
Uptake
Glycogenesis
Glucose-6P
Oxidation
CO2
De Novo Lipogenesis
TG esterification
FA delivery
VLDL secretion
Gluconeogenesis
Lactate
Glycerol
↓↓Uptake
↓↓ Glycogenesis
↑Gluconeogenesis
↑FA delivery
↑↑TG esterification
↑↑VLDL secretion
↑Glycerol
Glucose
Glycogen
Lipids
L'insuline est probablement le facteur hormonal le plus important influençant [+] la lipogenèse.
l'hormone de croissance réduit la lipogenèse dans le tissu adipeux, entraînant une perte de graisse importante.
La leptine limite le stockage des graisses en inhibant la prise alimentaire, et en affectant des voies métaboliques spécifiques dans les tissus adipeux
La synthèse des acides gras est entièrement cytosolique alors que leur dégradation par ß-oxydation est intramitochondriale.
57


La lipogenèse
Acetyl group
Pantothenic Acid (a vitamin)
Phosphorylate ADP
Coenzyme A
Fatty acids
Triglycerides
Acetyl-CoA
Acetoacetyl-CoA
Citric acid cycle
Cholesterol
Other steroids
Bile salts
Ketone bodies
58

MTB - C4 FIGURES



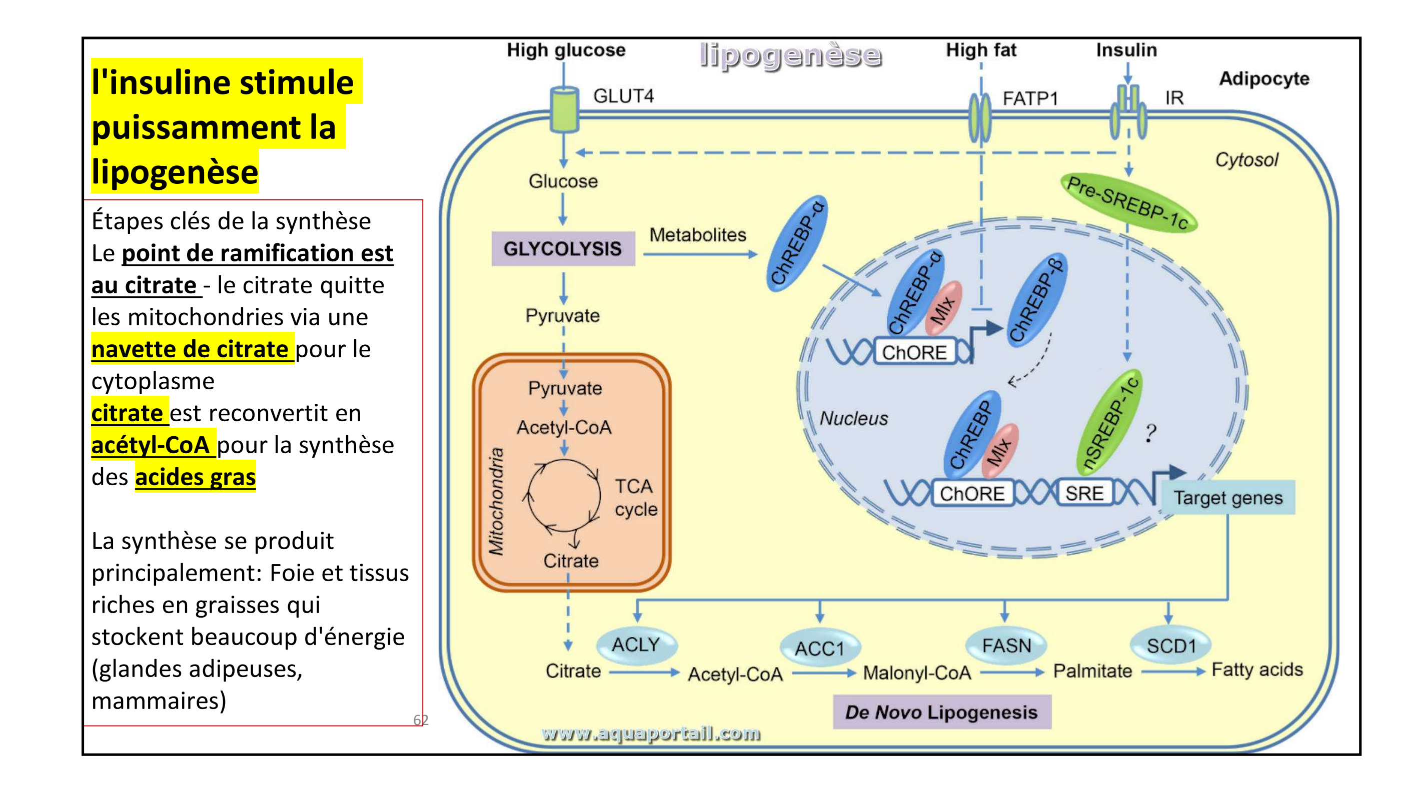


MTB - C4 FIGURES

Synthèse des acides gras:acide palmitique [16c]

- Les acides gras sont de longues chaînes d'hydrocarbures qui constituent d'excellentes sources d'énergie pour le corps.
- **le corps humain peut synthétiser l'acide palmitique [un acide gras à 16 carbones]**
- Sa synthèse se produit principalement dans le **cytoplasme des hépatocytes** et suit la réaction nette :
- **7 ATP + 8 Acétyl-CoA + 14 NADPH → Acide palmitique + 7 ADP + 7 Pi + 8 CoA + 14 $NADP^+$ + $6H_2O$**
- La synthèse de l'acide palmitique est composée de plusieurs composants différents:
  - **a) La navette citrate**
  - **b) La navette oxaloacétate**
  - **c) Synthèse de l'acide palmitique**

61



Synthèse des acides gras

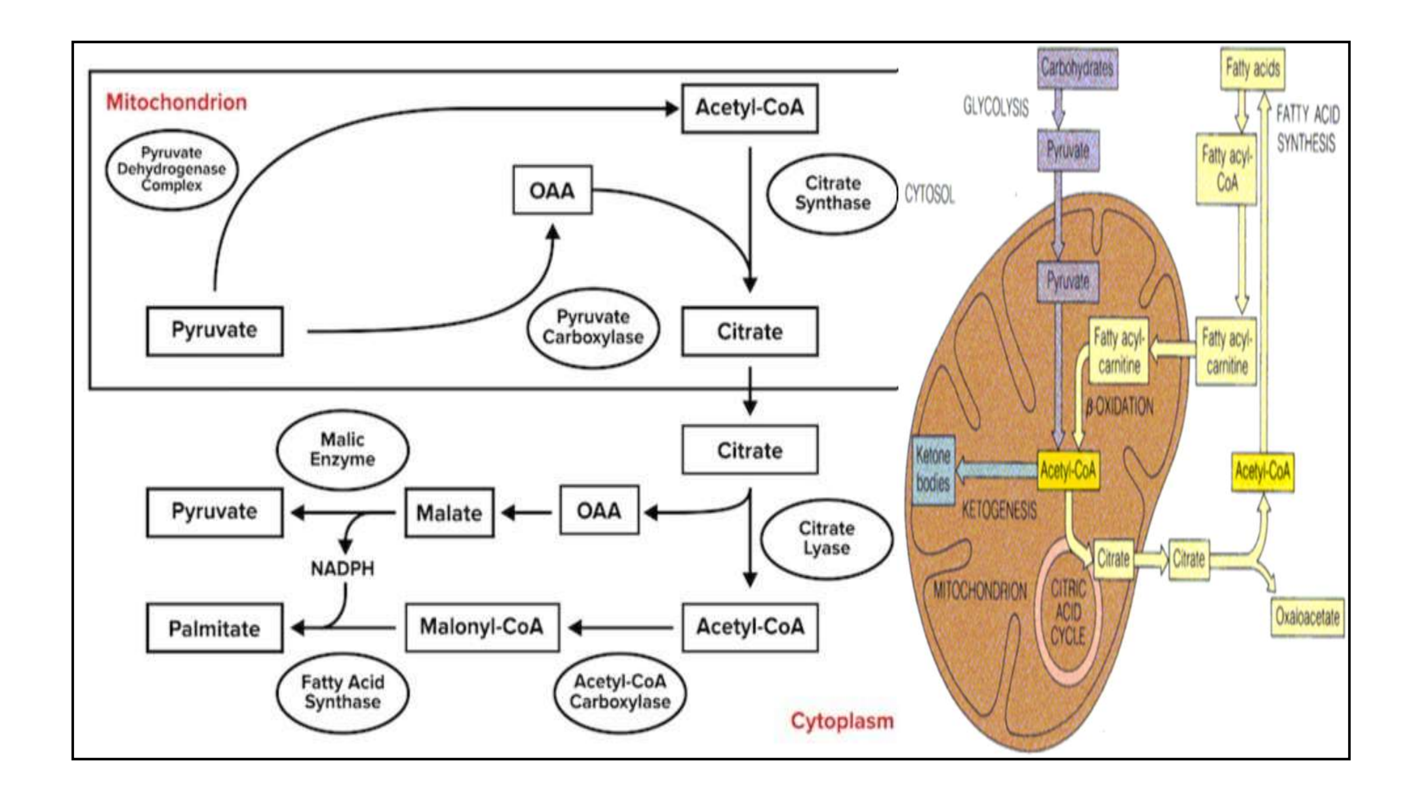
The mitochondrial shuttles are systems used to transport reducing agents across the inner mitochondrial membrane. NADH cannot cross the membrane, but it can reduce another molecule that can cross the membrane, so that its electrons can reach the electron transport chain.

• a) La navette citrate

- Après la **consommation de glucides en excès**, **l'acétyl-CoA commence à s'accumuler** dans la **matrice mitochondriale**.
- La **citrate synthase** catalyse alors la formation de **citrate** à partir **d'acétyl-CoA et d'oxaloacétate**.
- comme un **excès de glucides a été consommé**, des mesures réglementaires sont prises pour **ralentir le cycle du TCA** et le **citrate commence à s'accumuler**. Rappelons que l'étape limitante du cycle TCA est l'isocitrate déshydrogénase, qui agit en aval de la citrate synthase, provoquant ainsi une **accumulation de citrate.**
- Pour remédier à cela**, le citrate est acheminé vers le cytoplasme via une navette de citrate**.

- **Une enzyme dans le cytoplasme catalyse la réaction inverse de la citrate synthase, en divisant le citrate en acétyl-CoA et en oxaloacétate.**

63



Synthèse des acides gras

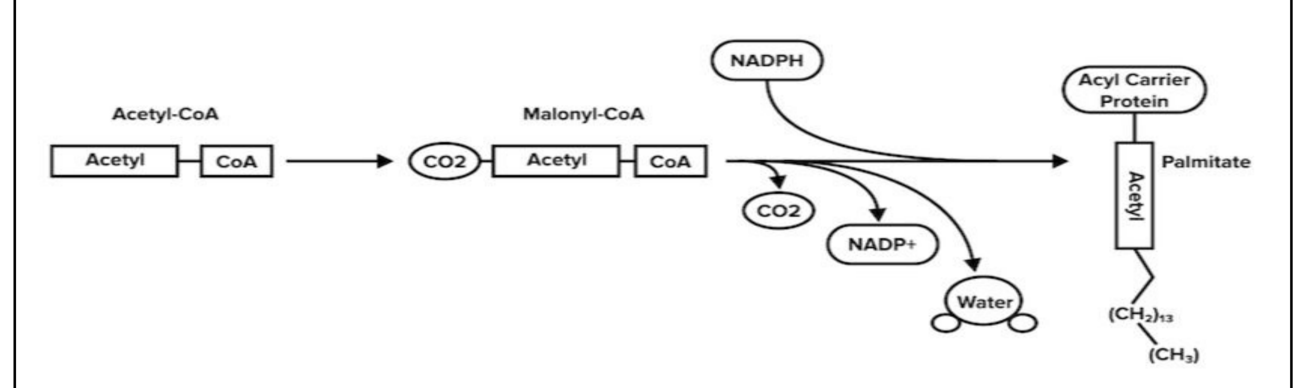
- **b) La navette oxaloacétate**
- L'oxaloacétate qui est maintenant présent dans le cytoplasme
- **L'oxaloacétate est converti en malate**. L'enzyme malique catalyse la conversion du **malate en pyruvate et produit du NADPH**. Ce NADPH sera critique dans les étapes ultérieures de la synthèse.
- Le **pyruvate pénètre dans la mitochondrie** et est converti en oxaloacétate par la pyruvate carboxylase. Ici, l'oxaloacétate peut à nouveau être associé à l'acétyl-CoA pour former du citrate via la citrate synthase.
- Pourquoi se donner la peine de faire la navette entre le citrate et le pyruvate ?
- **A noter que la navette oxaloacétate entraîne la production de NADPH**. Ce NADPH est un transporteur d'électrons crucial qui sera **nécessaire plus tard dans la synthèse**.
- **Sans la navette oxaloacétate, ces électrons ne pourraient pas passer de la membrane mitochondriale interne au cytoplasme.**

65

Synthèse des acides gras



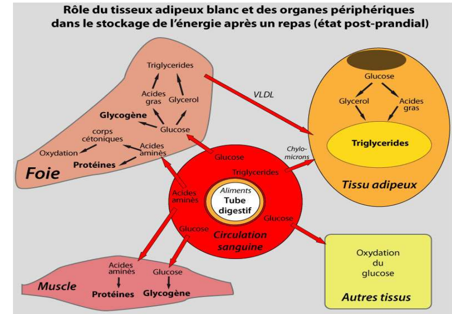
- **c) Synthèse de l'acide palmitique**
- **Dans le cytoplasme, l'acétyl-CoA est converti en malonyl-CoA via l'ajout d'une molécule de CO_2.**
- **Cette réaction est catalysée par l'acétyl-CoA carboxylase, l'étape limitant la vitesse de synthèse des acides gras.**
- **Enfin, l'acide gras synthase, un complexe multienzymatique, catalyse la polymérisation de l'acide palmitique.**
- **Cela nécessite du NADPH et produit du $NADP^+$, du CO_2 et H_2O comme sous-produits.**



MTB - C4 FIGURES

Cholestérol- Molécule essentiel pour la vie

- un alcool stéroïdien polycyclique absorbé par l'alimentation mais également synthétisé dans l'organisme
- **Fonctions:**
- Incorporé dans toutes les **membranes cellulaires** dans la bicouche lipidique : **augmente la fluidité et la stabilité** de la membrane
- Précurseur pour la synthèse de :**Hormones stéroïdes**
  - Un groupe de stéroïdes qui fonctionnent comme des hormones pour moduler **plusieurs processus physiologiques**, y compris la **réponse immunitaire, l'équilibre salin et hydrique, le développement des caractéristiques sexuelles et le métabolisme**.
  - Comprend les corticostéroïdes du cortex surrénal (par exemple, **l'aldostérone, le cortisol**) et les **stéroïdes sexuels** des gonades (par exemple, la **testostérone, les œstrogènes**).
- Acides biliaires
- Vitamine D



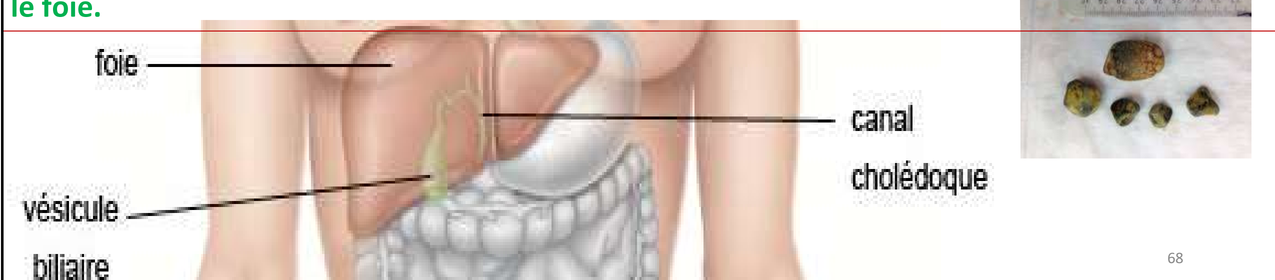
Le cholestérol est le plus important lipide de l'organisme. Il peut être apporté par l'alimentation ou est fabriqué par:

1. **le foie**
2. **l'intestin**
3. **les glandes corticosurrénales (glandes situées au dessus de chaque rein) ou peut être apporté par l'alimentation.**

Cholestérol- le plus important lipide de l'organisme.

- **Digestion:**
- Le **cholestérol alimentaire** est un mélange de cholestérol libre et estérifié (c'est-à-dire **lié aux acides gras**).
- Le **cholestérol estérifié** est décomposé par la **cholestérol estérase** en **cholestérol et en acides gras libres.**
- **Résorption :**
- Le cholestérol **se combine avec les sels biliaires** pour former des **micelles de sels biliaires absorbables.**
- Traitement ultérieur : **réestérification dans le cytosol des entérocytes** et incorporation dans les **chylomicrons**

La voie du catabolisme du cholestérol conduit aux acides biliaires primaires: cholate et chenodésoxycholate. Le cholate et le désoxycholate réabsorbés dans le sang sont recaptés par le foie.

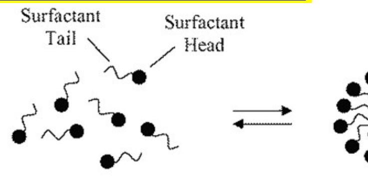


68

MTB - C4 FIGURES

Cholestérol

- **Transport :** Puisque le cholestérol est apolaire, il **doit être transformé en une forme soluble dans l'eau** pour son transport dans le corps.



- **1- Transport dans la bile :**
  - a. **Entant que cholestérol :** avec la lécithine et les acides biliaires sous forme de **micelles solubles dans l'eau**
  - b. **Comme acides biliaires**; : Dans le foie, le cholestérol est partiellement **converti en acides biliaires**, qui entrent dans la **circulation entérohépatique**.
- **2-Transport dans le sang via les lipoprotéines**
  - a. **De l'intestin au foie :** avec les AG dans les chylomicrons
  - b. **Du foie aux tissus périphériques :** via VLDL et LDL
- **Excrétion :** via la **bile** en tant que molécule entière ou modifiée sous forme **d'acides biliaires**

Excès de cholestérol et la sécrétion dans la bile (par exemple, pendant la grossesse, l'obésité) peut entraîner la précipitation de cristaux de cholestérol et la formation de calculs biliaires [(essentiellement des cristaux de cholestérol)]

69

Le métabolisme du cholestérol

- Une fois absorbés, le **cholestérol et les TG sont réestérifiés** dans les cellules muqueuses de l'intestin, puis couplés avec des phospholipides, des apoprotéines et du cholestérol non estérifié en particules de lipoprotéines appelées **chylomicrons.**
- Ces **chylomicrons** pénètrent dans les **lymphatiques intestinaux** ; puis via le canal thoracique, ils atteignent la **circulation sanguine** et se fixent aux parois capillaires du muscle squelettique et du tissu adipeux.
- **les chylomicrons →hydrolyse → TG et acide gras libre et cholestérol**
- Les acides gras libres, via les cellules endothéliales capillaires, atteignent les adipocytes pour le stockage ou les muscles squelettiques pour l'oxydation

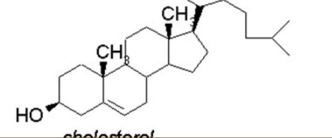
Les lipoprotéines
Rôles
1. **Le cholestérol est transporté par des particules de lipoprotéines.**
2. **Les lipoprotéines sont des formes de transport des graisses hydrophobes dans le plasma sanguin.**
3. **De structure globulaire, elles sont constituées d'un cœur hydrophobe detriglycérides, entouré de protéines, d'esters de cholestérol et de phospholipides.**
4. **Ils se fixent sur des récepteurs sur membrane plasmique.**

70

Le métabolisme du cholestérol

- Le métabolisme du cholestérol chez l'homme est complexe. Le cholestérol est soit fourni par l'alimentation (**exogène**), soit synthétisé de novo par de nombreuses cellules de l'organisme (**endogène**).
- Les principaux facteurs de l'alimentation susceptibles d'augmenter le taux de cholestérol sanguin sont des apports élevés en cholestérol lui-même, ou en **graisses saturées et en calories excessives**.
- Le **foie est l'un des sites majeurs de la synthèse endogène du cholestérol**.
- Le pool de cholestérol dans le foie est étroitement régulé et reflète l'apport de cholestérol provenant de l'alimentation, la biosynthèse du cholestérol, la sécrétion et l'absorption du cholestérol à partir des lipoprotéines plasmatiques, la conversion du cholestérol en bile et la recapture du cholestérol biliaire et de la bile. acides de l'intestin au foie.

- **cholestérol** est fabriqué par le foie, l'intestin et les glandes corticosurrénales (glandes situées au dessus de chaque rein) ou peut être apporté par l'alimentation.
- cholestérol intervient dans la fabrication:
  1. -des hormones sexuelles
  2. -des corticostéroïdes comme la cortisone naturelle
  3. -des composants de la bile

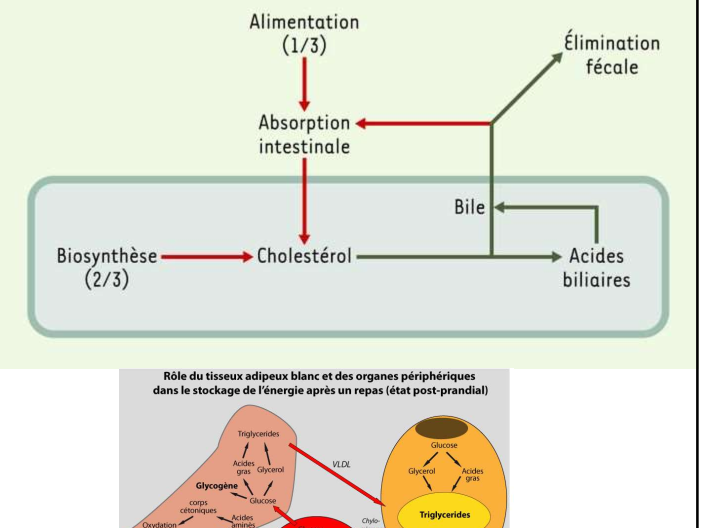


71

Le métabolisme du cholestérol stratégies thérapeutiques

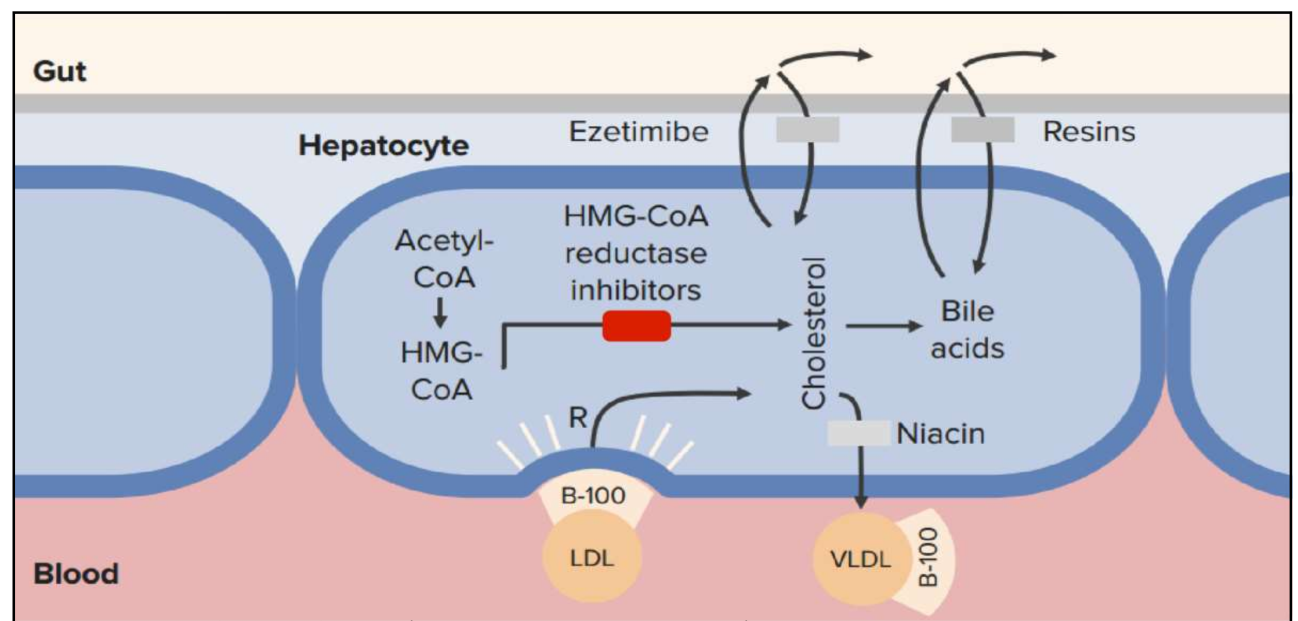
- **Les voies métaboliques exogènes et endogènes du cholestérol modulent les taux plasmatiques de cholestérol.**
- Les **stratégies thérapeutiques** peuvent cibler:

1. **Synthèse du cholestérol par la voie endogène ; et**
2. **l'absorption alimentaire et biliaire du cholestérol par des voies exogènes préserve les concentrations plasmatiques normales de cholestérol**



Rôle du tisseux adipeux blanc et des organes périphériques dans le stockage de l'énergie après un repas (état post-prandial)

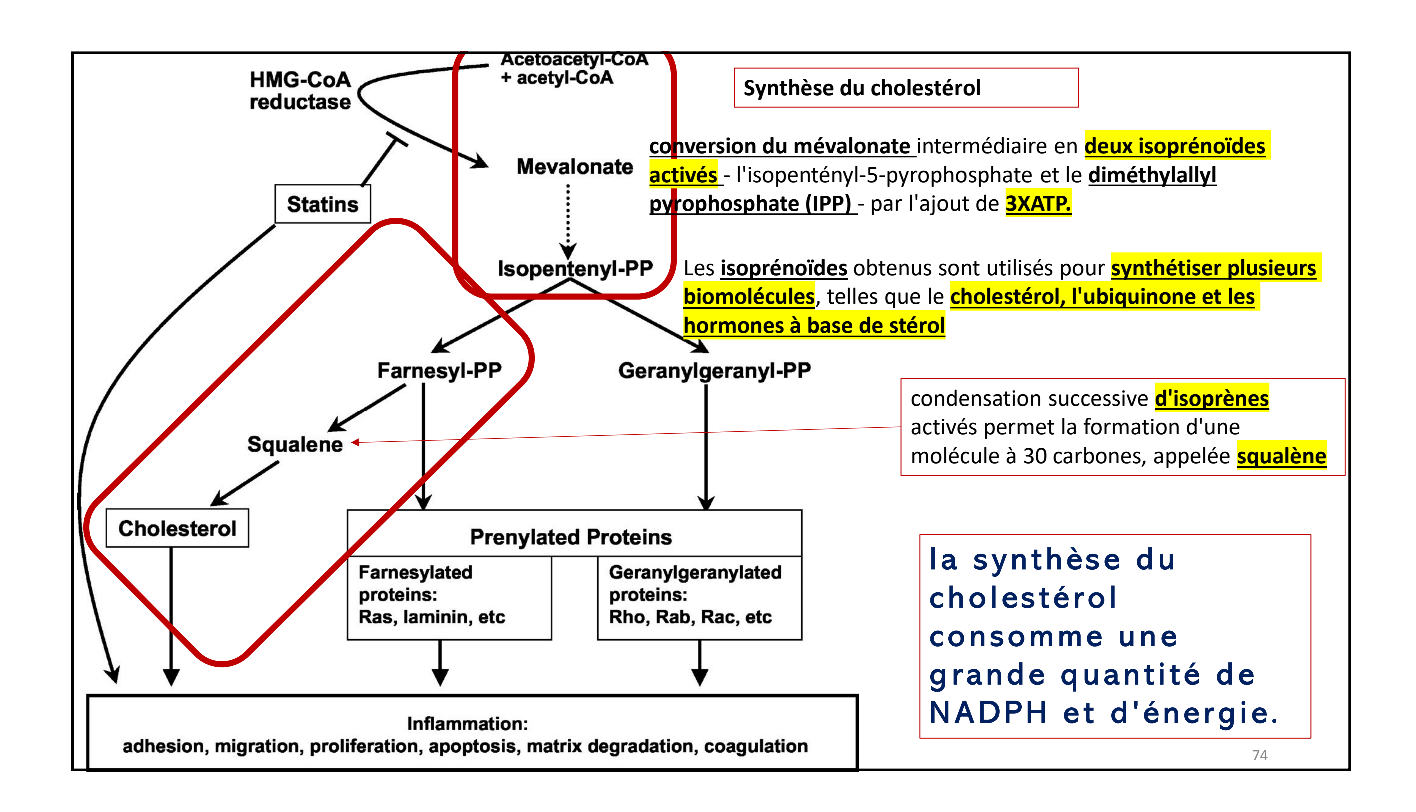
72



The mechanism of action of statins (HMG-CoA reductase inhibitors) in comparison to other lipid-lowering therapies:

Statins block intrahepatocyte synthesis of cholesterol, resulting in up-regulation of LDL receptors and a reduction in serum LDL.

73



Synthèse du cholestérol

conversion du mévalonate intermédiaire en **deux isoprénoïdes activés** - l'isopenténýl-5-pyrophosphate et le **diméthylallyl pyrophosphate (IPP)** - par l'ajout de **3XATP.**

Les **isoprénoïdes** obtenus sont utilisés pour **synthétiser plusieurs biomolécules**, telles que le **cholestérol, l'ubiquinone et les hormones à base de stérol**

condensation successive **d'isoprènes** activés permet la formation d'une molécule à 30 carbones, appelée **squalène**

la synthèse du cholestérol consomme une grande quantité de NADPH et d'énergie.

74

MTB - C4 FIGURES

Synthèse du cholestérol

- **Synthèse simplifiée du cholestérol:**
- **acétyl-CoA → acétoacétyl-CoA → HMG-CoA → mévalonate → squalène → cholesterol**
- Substance de départ : **acétyl-CoA**
- Site de métabolisme : **cytoplasme** des **hépatocytes** et des **cellules épithéliales intestinales**
- **Enzyme déterminant la vitesse** : **HMG-CoA réductase** dans la **membrane du RE lisse** (catalyse la réaction : **HMG-CoA → mévalonate ; nécessite deux NADPH**)
- Cette réaction est l'étape limitante de la synthèse globale du cholestérol, et elle a été largement étudiée car elle définit le déroulement de la réaction, appelée étape engagée, en utilisant l'HMG-CoAR comme enzyme régulatrice.
  - **Régulation de l'HMG-CoA réductase**
  - 1-**Stimulé** par : **insuline, thyroxine, œstrogènes**
  - 2-**Inhibé** par : le **glucagon, le cholestérol** (feedback inhibition via SREBP)
  - 3- Les **protéines de liaison aux éléments régulateurs des stérols** (SREBP) : **facteurs de transcription** capables de se lier au cholestérol intracellulaire via la protéine SCAP

75

Synthèse du cholestérol

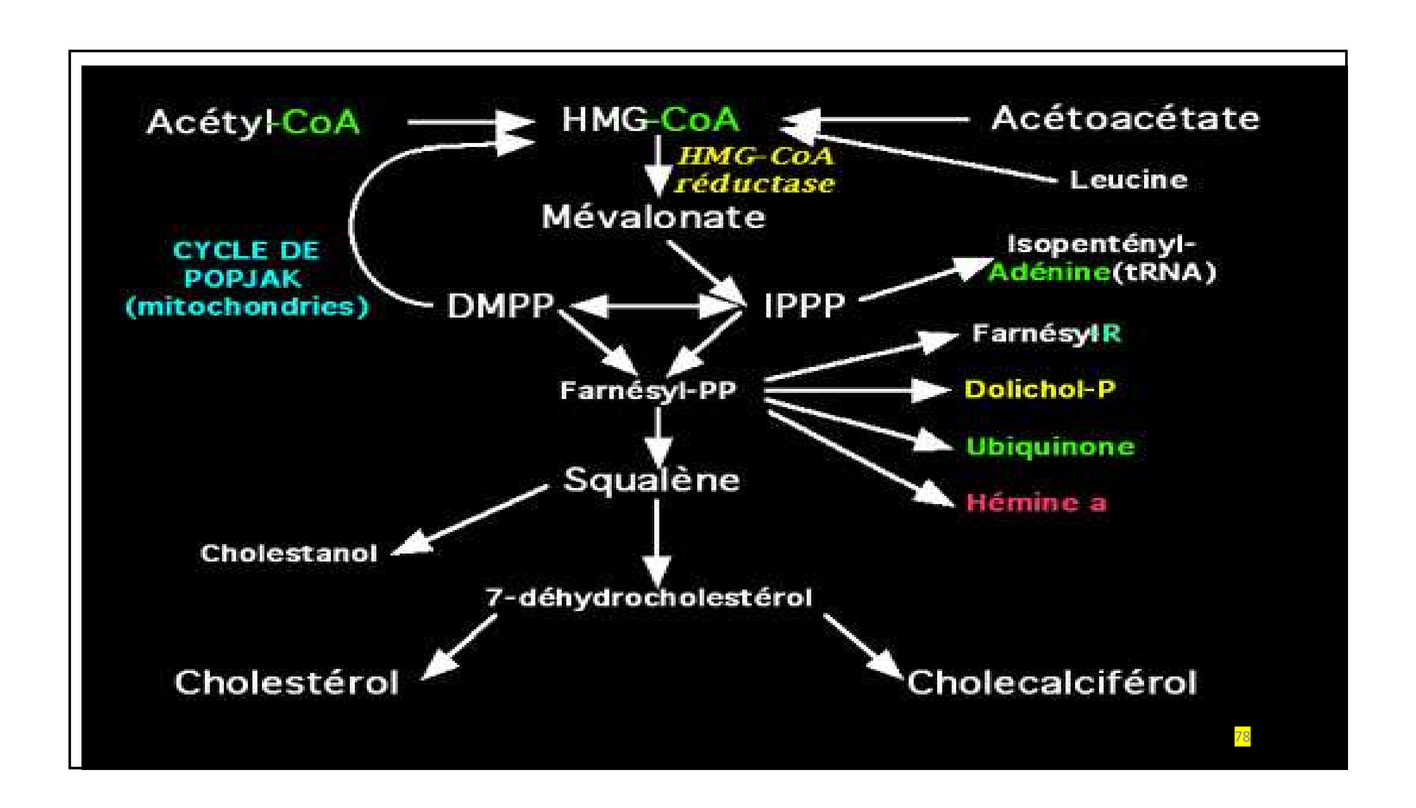
- la synthèse du cholestérol commence par la **condensation de deux molécules d'acétyl-coenzyme A** (acétyl-CoA) pour former l'intermédiaire **acétoacétyl-CoA**.
- Ce processus est catalysé par une enzyme thiolase, connue sous le nom **d'acétyl-CoA acétyltransférase (ACAT).**
- la réaction de **deux molécules d'acétoacétyl-CoA** catalysées par **l'HMG-CoA synthase** (HMG-CoAS) permet la formation de **3 hydroxy-3-méthylglutaryl CoA (HMG-CoA), HMG-CoA** est ensuite **réduit en mévalonate** par l'enzyme **HMG- CoA réductase** (HMG-CoAR) et **2XNADPH** qui fonctionnent comme cofacteurs
- L'étape suivante de la biosynthèse du cholestérol est la **conversion du mévalonate** intermédiaire en **deux isoprénoïdes activés** - l'isopentényl-5-pyrophosphate et le **diméthylallyl pyrophosphate (IPP)** - par l'ajout de **3XATP.**
- Les **isoprénoïdes** obtenus sont utilisés pour **synthétiser plusieurs biomolécules**, telles que le **cholestérol, l'ubiquinone et les hormones à base de stérol** chez les animaux ; les **caroténoïdes dans les plantes** ; et des composants de la paroi cellulaire (tels que le phosphate d'undécaprényle) chez les eubactéries.
- Une réaction de condensation successive **d'isoprènes** activés permet la formation d'une molécule à 30 carbones, appelée **squalène**, dont la structure linéaire peut être liée aux stéroïdes cycliques et agir comme **précurseur biochimique de tous les stéroïdes**.
- La **synthèse du cholestérol** est réalisée par la **mono oxydation du squalène** en un **époxyde** à l'aide 1XNADPH, suivie de la **cyclisation de l'intermédiaire** pour **former un composé à 4 cycles**, la molécule **de lanostérol**, qui est **convertie en cholestérol** après de multiples réactions ultérieures.

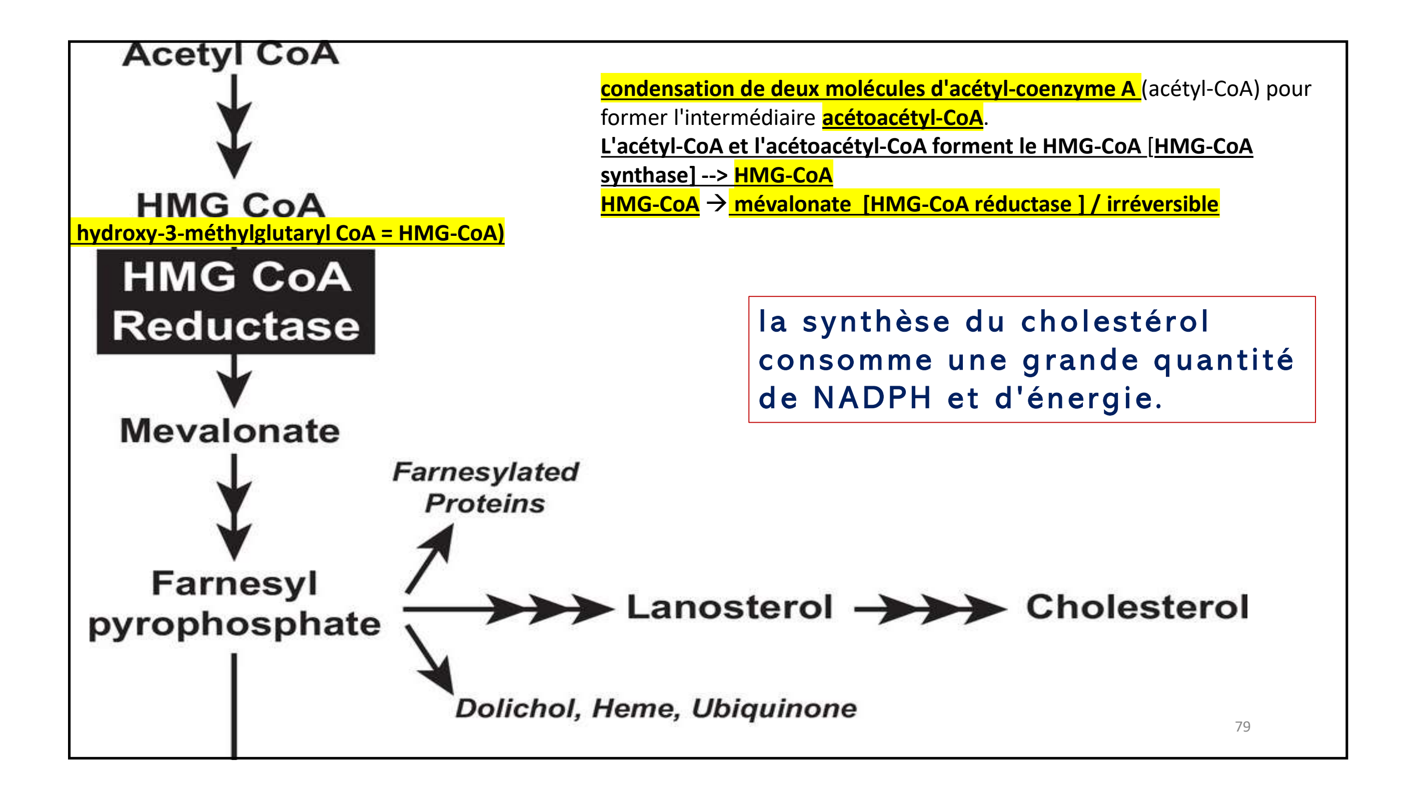
76

Synthèse du cholestérol

- La synthèse du cholestérol se fait principalement par **la voie de l'hydroxyméthyl-coenzyme-A-réductase (HMG-CoA-réductase).**
- **voie de HMG-CoA-réductase** permet la synthèse de **Squalène** et de **lanostérol** desquels dérivent de nombreux autres **stérols**.
- **Dans le tissu nerveux une voie mineure permet de resynthétiser l'HMG-CoA à partir du DMPP. Cette voie est appelé cycle de POPJAK**

77





Le bilan de la synthèse des stérols

- **Premier bilan :**
  3 acétyl-CoA (molécules riches en énergie) >>> HMG-CoA.
- **HMG-CoA est réduit par l'HMG-CoA réductase puis activé par la mévalonate kinase, qui consomme pour cela deux NADPH et deux liaisons riches en énergie (ATP). Le produit final est l'isopentényl pyrophosphate.**
- **Deuxième bilan :**
  trois isopentényl pyrophosphates >>> un farnésyl pyrophosphate.
- **Les réactions libèrent des ions pyrophosphate qui sont hydrolysés par les pyrophosphatases.**
- **Troisième bilan :**
  Deux farnésyl pyrophosphates → squalène
  - **Cette liaison consomme encore un NADPH et libère aussi un ion pyrophosphate, bientôt hydrolysé comme les précedents.**
- **squalène → lanostérol**
  - **avec intervention d'Oxygène et de NADPH.**
  - **la synthèse du lanostérol consomme une grande quantité de NADPH et d'énergie**
  - **Les dernières réactions :**
  - ❑ **lanostérol → cholestérol**

80

LA SYNTHÈSE DU CHOLESTÉROL EST CONTRÔLÉE PAR LA RÉGULATION DE L'HMG-COA RÉDUCTASE

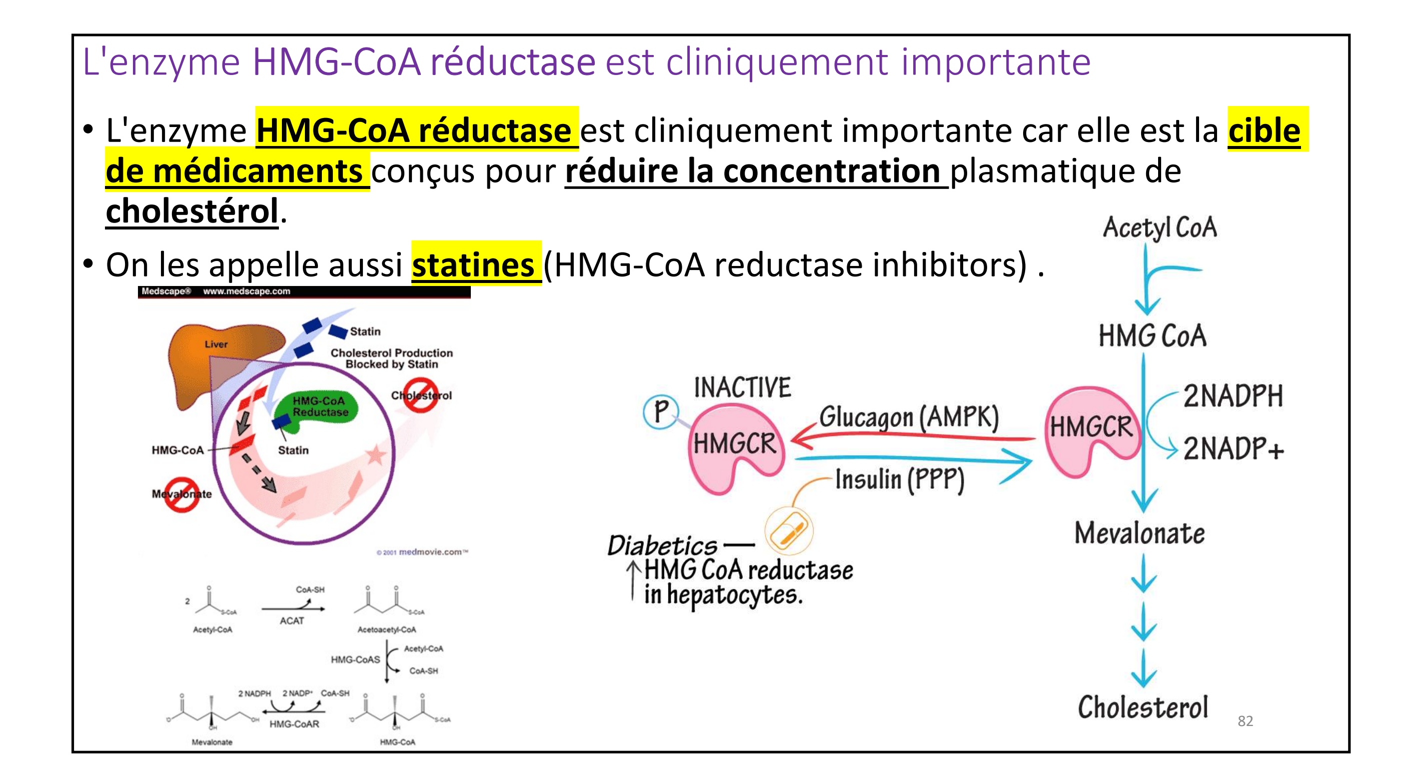
- La **régulation de la synthèse** du cholestérol s'exerce vers le début de la voie, à **l'étape de l'HMG-CoA réductase**.
- La **diminution de la synthèse** du cholestérol chez les animaux affamés s'accompagne d'une **activité réduite de l'HMG-CoA réductase**.
- **L'HMG-CoA réductase dans le foie** est **inhibée** par le **mévalonate**, le produit immédiat de la réaction, et par le **cholestérol**, le produit principal de la voie.
  - Cependant, seule la **synthèse hépatique est inhibée** par le **cholestérol alimentaire**.
- Le **cholestérol et ses métabolites répriment** la **transcription de la HMG-CoA réductase** via **l'activation d'un facteur de transcription de la protéine** de liaison à l'élément régulateur du stérol (**SREBP**).
  - Les **SREBP** sont une **famille de protéines** qui **régulent la transcription** d'une gamme de gènes impliqués dans l'absorption cellulaire et le **métabolisme du cholestérol et d'autres lipides**.
  - Une variation diurne se produit à la fois dans la synthèse du cholestérol et dans l'activité de la réductase.

L'insuline ou l'hormone thyroïdienne augmente l'activité de l'HMG-CoA réductase, tandis que le glucagon ou les glucocorticoïdes la diminuent.
L'activité est modifiée de manière réversible par des mécanismes de phosphorylation-déphosphorylation, dont certains peuvent être dépendants de l'AMPc et donc immédiatement réactifs au glucagon.

81

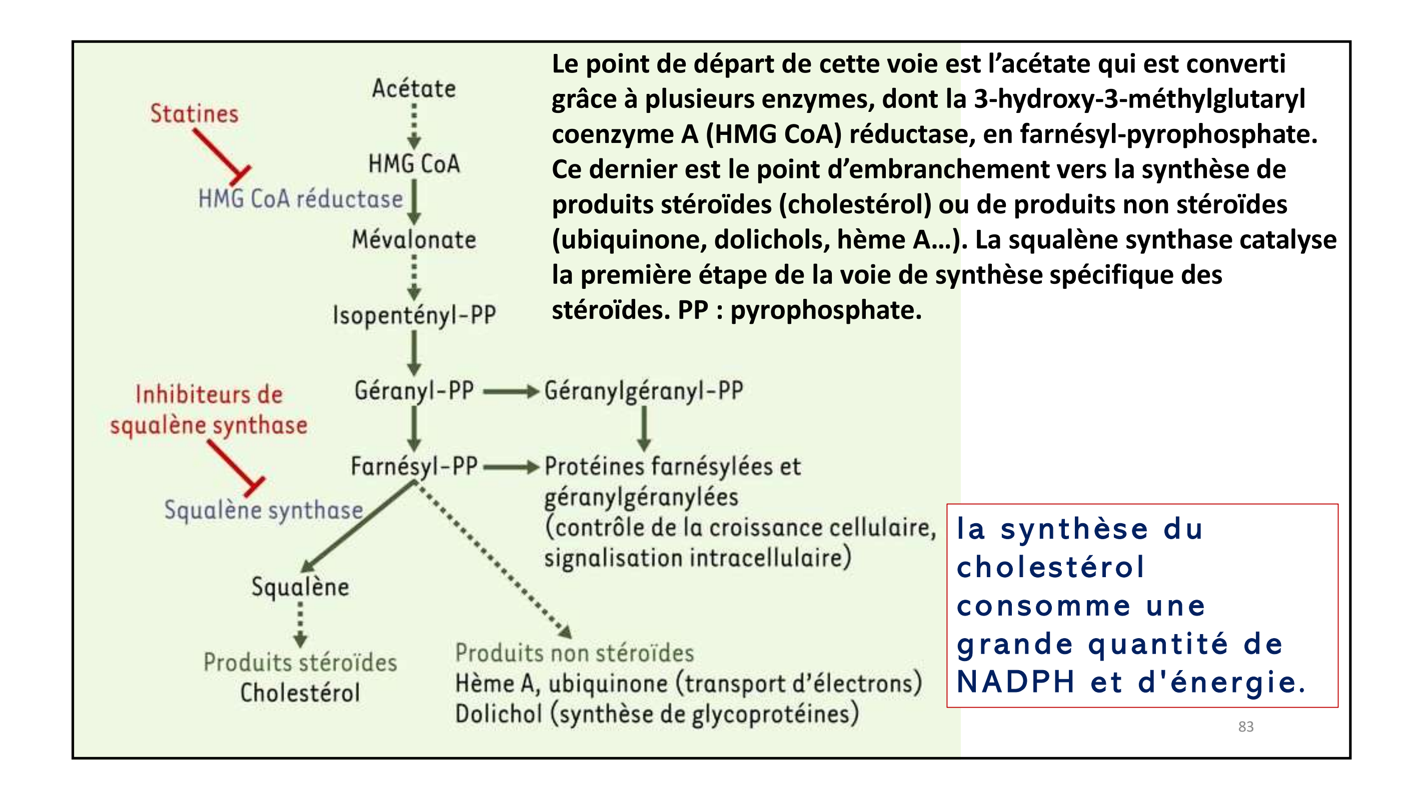
L'enzyme HMG-CoA réductase est cliniquement importante

- L'enzyme **HMG-CoA réductase** est cliniquement importante car elle est la **cible de médicaments** conçus pour **réduire la concentration** plasmatique de **cholestérol**.
- On les appelle aussi **statines** (HMG-CoA reductase inhibitors) .



82

MTB - C4 FIGURES



catabolisme du cholestérol

- Le catabolisme du cholestérol s'effectue principalement dans le **foie**.
- Le cholestérol **ne peut pas être complètement oxydé** et décomposé en **CO2 et H2O** dans le corps.
- Le cholestérol est **transformé** en **d'autres composés** contenant des noyaux parents de cyclopentane poly-hydrophénanthrène par oxydation et réduction.
- Et ces composés continuent **d'entrer dans le processus métabolique in vivo** ou sont **expulsés du corps**.

cholestérol intervient dans la fabrication:

1. **des hormones sexuelles**
2. **des corticostéroïdes comme la cortisone naturelle**
3. **des composants de la bile**

84

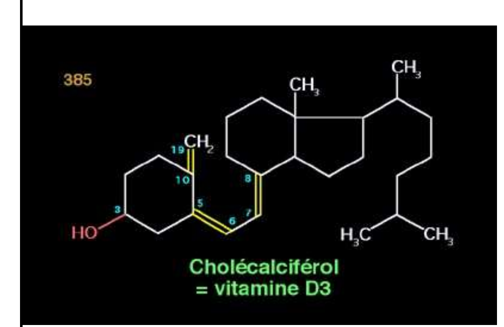
catabolisme du cholestérol

- ***cholestérol*** peut également être **converti** en une variété de substances ayant des fonctions physiologiques importantes.
  - Par exemple, le cholestérol peut être converti en **Hormones stéroïdes** telles que les androgènes, les œstrogènes et la progestérone.
- **Dans la peau,** le cholestérol peut être **oxydé en cholestérol 7-déshydrogéné**, qui est souvent converti en **vitamine D3** par le rayonnement **ultraviolet.**
- **Dans le foie**, le cholestérol peut être **oxydé en acides biliaires**.
  - les acides biliaires se déversent dans le duodénum où ils favorisent la digestion des lipides et l'absorption des vitamines liposolubles.

cholesterol vitamin D cholic acid (a bile acid)

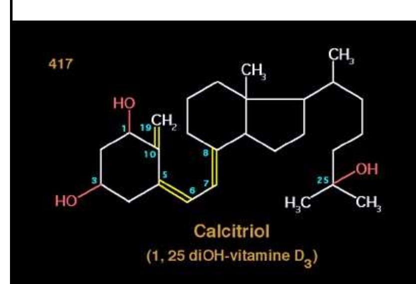
85

QUELLES SONT LES SOURCES de vitamine D?
1. apportée par l'alimentation
2. synthétisée par l'organisme au niveau de la peau sous l'action des rayons solaires ou ultraviolets.



Les vitamines D sont des dérivés des stérols du
1-métabolisme des animaux (cholecalciférol ou vitamine D3) ou
2-des végétaux (ergocalciférol ou vitamine D1).

La vitamine D est à l'origine du calcitriol, calcitriol, =hormone qui joue un rôle essentiel dans la fixation du Calcium par l'organisme. Le calcitriol est synthétisé à partir de la vitamine D par deux hydroxylases du foie (25-hydroxylase) et du rein (1-hydroxylase).



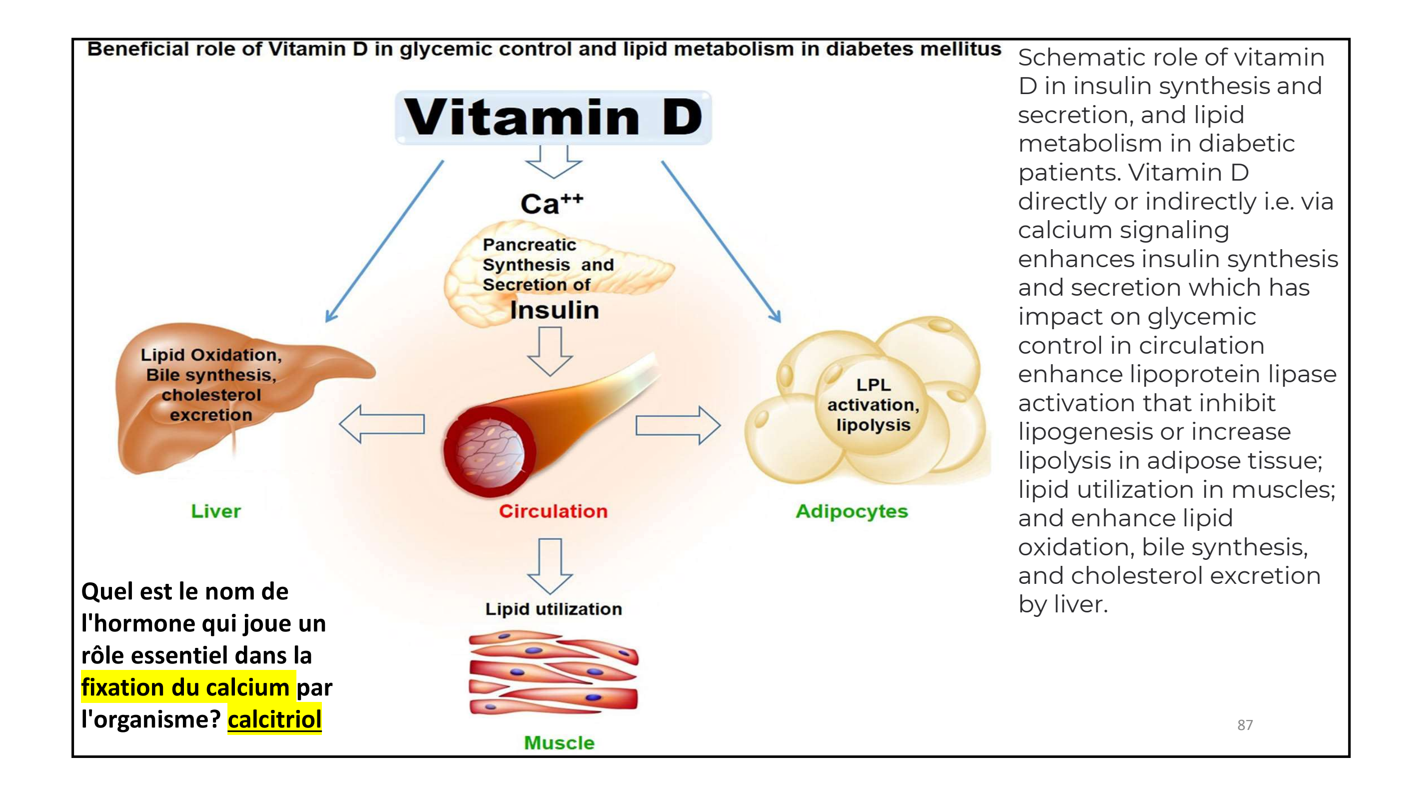
Calcitriol, Hormone qui joue un rôle essentiel dans la fixation du calcium par l'organisme. Comment cette hormone fonctionne?

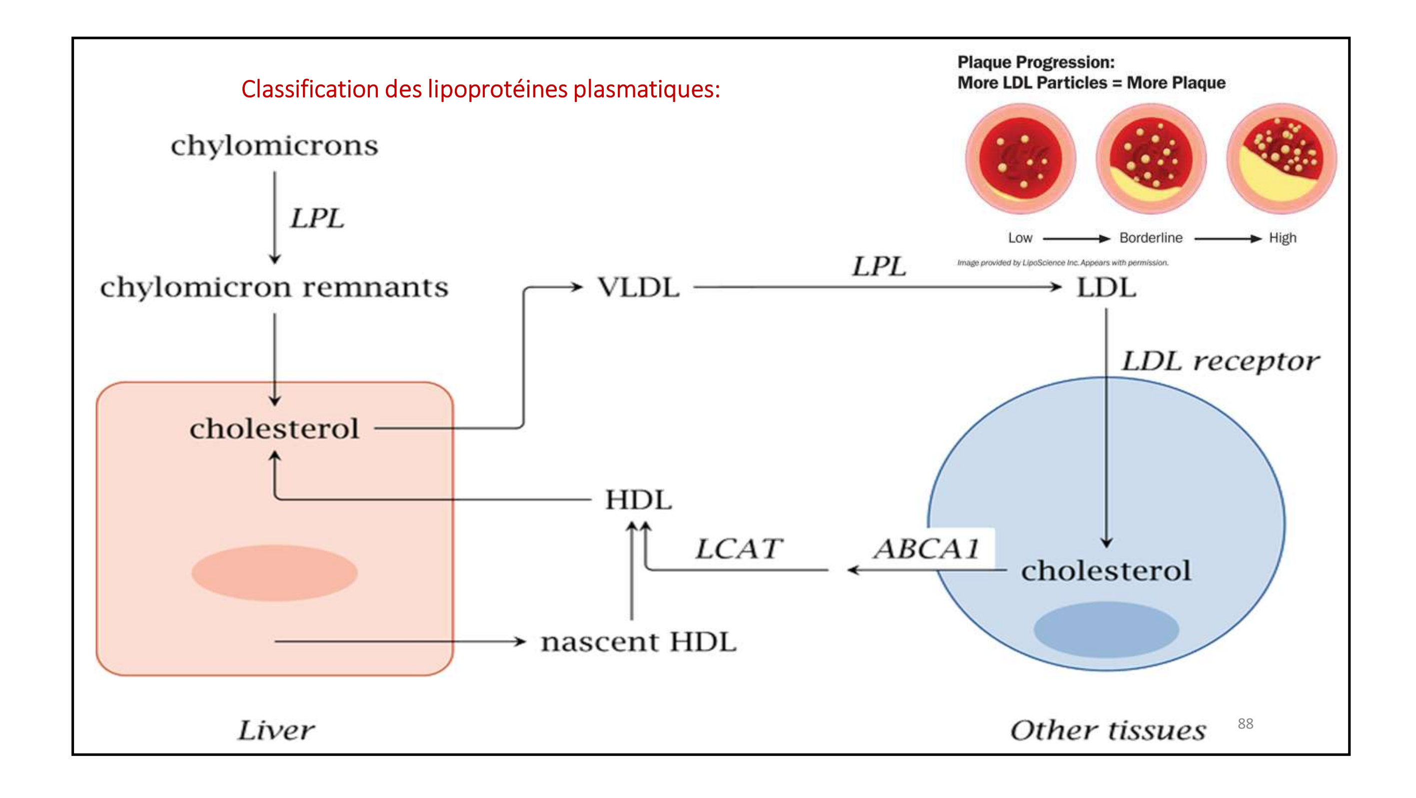
1- induit la synthèse des protéines qui fixent et transportent le Calcium.

2- augmente le renouvellement du Calcium osseux et favorise l'ossification.

3- favorise l'absorption digestive et rénale du Calcium.

86


Beneficial role of Vitamin D in glycemic control and lipid metabolism in diabetes mellitus
Vitamin D
Ca++
Pancreatic Synthesis and Secretion of
Insulin
Lipid Oxidation, Bile synthesis, cholesterol excretion
Liver
Circulation
LPL activation, lipolysis
Adipocytes
Lipid utilization
Muscle
Schematic role of vitamin D in insulin synthesis and secretion, and lipid metabolism in diabetic patients. Vitamin D directly or indirectly i.e. via calcium signaling enhances insulin synthesis and secretion which has impact on glycemic control in circulation enhance lipoprotein lipase activation that inhibit lipogenesis or increase lipolysis in adipose tissue; lipid utilization in muscles; and enhance lipid oxidation, bile synthesis, and cholesterol excretion by liver.
Quel est le nom de l'hormone qui joue un rôle essentiel dans la fixation du calcium par l'organisme? calcitriol
87


Classification des lipoprotéines plasmatiques:
Plaque Progression:
More LDL Particles = More Plaque
Low
Borderline
High
chylomicrons
LPL
chylomicron remnants
VLDL
LPL
LDL
LDL receptor
cholesterol
HDL
LCAT
ABCA1
cholesterol
nascent HDL
Liver
Other tissues
88

Le métabolisme des lipides et Maladies du système circulatoire

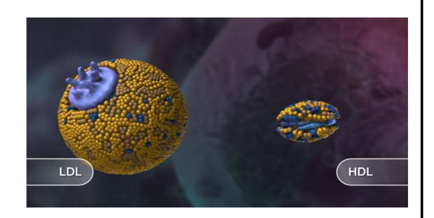
- **Le métabolisme des lipides et le passage des lipoprotéines de basse densité (LDL) hors de la lumière artérielle et dans la paroi artérielle sont à la base du développement de l'athérosclérose.**
- Les particules de LDL s'accumulent dans la paroi vasculaire et initient la formation de plaques d'athérosclérose.
- Les macrophages internalisent les LDL, grossissent et se remplissent de lipides, puis se transforment en cellules spumeuses.
- Des parties des macrophages mourants s'accumulent dans les parois des vaisseaux, participant ainsi à la formation de plaques d'athérosclérose.
- Des **niveaux réduits de lipoprotéines de haute densité (HDL)** et de cholestérol sont des **facteurs de risque** connus, ainsi que des niveaux élevés de LDL. Le HDL est impliqué dans le transport de l'excès de cholestérol des cellules, **HDL** est donc vital pour **diminuer le risque**[l'athérosclérose].

Les cellules qui ont besoin de cholestérol pour leur métabolisme, expriment à leur surface une protéine (récepteur) capable de reconnaître les lipoprotéines riches en cholestérol, puis de les faire entrer dans la cellule (internalisation) où elles sont digérées par les lysosomes libérant le cholestérol que la cellule va utiliser. Le cholestérol transporté par des particules de lipoprotéines de basse densité LDL dans la circulation, est associée à un risque accru d'athérosclérose.

89

Mécanisme de transport du cholestérol entre le foie et tissus périphériques:

- **Le foie synthétise le cholestérol a partir de l'acétyl-CoA.**
- **le foie reçoit également le cholestérol par les chylomicrones (**dans certains *aliments).*
- **A l'intérieur de hépatocytes cholestérol estérifié + triacylglycérol produire le VLDL.**
  - **VLDL (comme chylomicrons), interagir avec un lipase (lipoprotéine lipase).**
    - ***VLDL est ainsi transforme en IDL et puis en LDL.***
- **LDL est absorbée par les autres cellules**
  - ***Mecanisme:*** **endocytose (par le LDL-R ou recepteur -LDL).**
- **l'excès de cholestérol est exporté à partir de la cellule par un transporteur pour formé les HDL**
  - ***l'excès de cholestérol : entre à l'intérieur de HDL, qui achemine ensuite vers le foie.***



90